

Brasília, DF | Junho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº1.116

Vosoritida para tratamento de acondroplasia (ACH) em
pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão
fechadas

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes

Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre (Nuclimed/HCPA)

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

Grace Anne Azevedo Dória

Louise Lapagesse de Camargo Pinto

Mônica Vinhas de Souza

Renato Rocha Martins

Alícia Dorneles Dornelles

Cecilia de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Fernando Silvestre Azambuja

Isabela Alicia Fink

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Adriana Prates Sacramento - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Análise crítica da proposta de Acordo de Acesso Gerenciado

Laís Lessa Neiva Pantuzza - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/ SCTIE /MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função

em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de Markov da avaliação econômica considerando estados possíveis (com base na evidência encontrada na literatura avaliada para este relatório).....	41
Figura 2. Análise de Custo-efetividade da alternativa ‘Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos’ isolados vs uso da vosoritida associada aos mesmos cuidados.	44
Figura 3. Representação gráfica da análise de custo efetividade empreendida pelo NATS (cálculo da retratação).....	62
Figura 4. Análise de sensibilidade determinística da avaliação de custo efetividade realizada pelo NATS (demanda interna) - (cálculo da retratação).....	62
Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística da avaliação de custo-efetividade realizada pelo NATS (demanda interna) - (cálculo da retratação).....	63
Figura 6. Quadro apresentado na contribuição da SESP/SP mostrando registro de três processos de Decisão Judicial em relação à tecnologia.....	84
Figura 7. Tabela apresentada na contribuição da SESP/SP mostrando pacientes atendidos por ações judiciais relacionadas à tecnologia.....	85
Figura 8. Representação da análise de custo efetividade (cm) realizada com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública.....	89
Figura 9. Análise de sensibilidade determinística (com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública). ..	90
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística (cm) —com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública.	90

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do Vosoritida	19
Quadro 2. Custo unitário do medicamento vosoritida.	20
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	20
Quadro 4. Características dos estudos incluídos.....	23
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência.	35
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	38
Quadro 7. Características dos modelos de análise de custo-efetividade para as demandas interna e externa.	44
Quadro 8. Características da AIO construída.	46
Quadro 9. Número de indivíduos passíveis de tratamento anualmente no cenário conservador e de indivíduos que serão tratados (Inicia com 10% e aumenta anualmente em 10%).....	49
Quadro 10. Número de indivíduos passíveis de tratamento anualmente no cenário moderado e de indivíduos que serão tratados (Inicia com 20% e aumenta anualmente em 10%).....	49
Quadro 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da Vosoritida, elaborado pelo demandante externo. ..	52
Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.....	54
Quadro 13. Recomendações das agências de ATS.	55
Quadro 14. Resultado da nova avaliação econômica realizada pelo NATS (custo-efetividade) - cálculo da retratação.....	61
Quadro 15. Opiniões desfavoráveis e sem opinião formada sobre a incorporação da tecnologia apresentadas na CP nº 12/2026.....	65
Quadro 16. Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia apresentadas na CP nº 12/2026.	66
Quadro 17. Experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada na CP nº 12/2026.....	71
Quadro 18. Experiência dos participantes acerca dos efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada na CP nº 12/2026.....	74
Quadro 19. Experiência acerca dos efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o tratamento da acondroplasia na CP nº 12/2026.....	75
Quadro 20. Trechos ilustrativos sobre a experiência acerca dos efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o tratamento da acondroplasia na CP 12/2026.	76
Quadro 21. Custos da tecnologia vosoritida, incluindo comparação do valor ofertado antes da CP e na CP.....	89
Quadro 22. Resultados das análises de custo-efetividade empreendidas com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública.....	90

Quadro 23. Resultados das análises de impacto orçamentário empreendidas com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública.....	91
Quadro 24. Resultados do desembolso com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública.....	91
Quadro 25. Número de casos de acondroplasia estimados por idade e ano.	92
Quadro 26. Quantidade de pacientes elegíveis e impacto orçamentário incremental para os cenários de incorporação para pacientes entre 6 meses e 18 anos de idade.....	93
Quadro 27. Quantidade de pacientes elegíveis e impacto orçamentário incremental para os cenários de incorporação para pacientes entre 2 e 18 anos de idade.....	93
Quadro 28. Resultados das análises de custo-efetividade apresentadas pelo demandante na Consulta Pública (CP), referentes à demanda externa, após ajuste pelos resultados de efetividade e custos.	94
Quadro 29. Resultados das análises de custo-efetividade apresentadas pelo demandante na Consulta Pública (CP), referentes à demanda externa, após ajuste pelos resultados de efetividade, custos e idade	95
Quadro 30. Impacto orçamentário incremental da incorporação da vosoritida, conforme demanda externa após a Consulta Pública.....	95
Quadro 31. Resultados do desembolso com base na demanda externa.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos principais utilizados no modelo de avaliação econômica.....	40
Tabela 2. Probabilidades de transição e demais parâmetros utilizados no modelo de avaliação econômica.	42
Tabela 3. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando vosoritida (associada aos cuidados usuais) e ‘Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos’ isolados - pacientes tratados entre 2 e 18 anos de idade.....	43
Tabela 4. Resultado da avaliação de custo-efetividade da demanda externa.....	46
Tabela 5. Estimativa da população elegível para o uso da Vosoritida.	48
Tabela 6. População elegível e market share utilizados na demanda externa.	52
Tabela 7. Caracterização dos participantes da CP nº 12/2026 - Vosoritida para o tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de seis meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.....	64
Tabela 8. Níveis progressivos de desconto de acordo com o volume de pacientes.	103
Tabela 9. Impacto orçamentário com a aplicação do mecanismo de preço por volume proposto conforme dados apresentados pelo fabricante.....	104

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO.....	16
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	16
4.2 Tratamento recomendado.....	17
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
5.1 Características gerais	19
5.2 Preços e custo da tecnologia	20
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos	21
6.2. Efeitos desejáveis.....	24
6.2.1. Velocidade de crescimento anual	24
6.2.2. Escore Z de altura.....	25
6.2.3. Crescimento proporcional dos segmentos corporais	27
6.2.4. Qualidade de vida	28
6.3 Efeitos indesejáveis.....	29
6.3.1. Eventos adversos (EAs)	29
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	30
6.5 Evidências adicionais	31
6.6 Avaliação da Certeza da Evidência.....	35
6.7 Análise Crítica da demanda externa	36
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	37
7.1 Métodos	38
7.1.1 População de estudo.....	38
7.1.2 Perspectiva.....	38
7.1.3 Comparadores.....	38
7.1.4 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto	38
7.1.5 Desfechos em saúde	39
7.1.6 Mensuração e valoração de custos	39
7.1.7 Moeda, data de preços e conversões	41
7.1.8 Racional e descrição do modelo	41
7.1.9 Parâmetros.....	41
7.1.10 Análises de sensibilidade	42
7.1.11 Pressupostos do modelo.....	42
7.2 Resultados	43
7.3 Análise Crítica da demanda externa	44
8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	46
8.1 Métodos	47
8.1.1 População.....	47
8.1.2 <i>Market share</i>	49
8.1.3 Perspectiva.....	50
8.1.4 Horizonte temporal.....	50
8.1.5 Custos.....	50
8.1.6 Pressupostos utilizados no modelo.....	50
8.2 Resultados	50
8.3 Análise Crítica da demanda externa	51
9. ACEITABILIDADE	53
10.IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	53
11.MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	53
12.RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	55
13.CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
14.PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	57
15.DISSCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	58
16.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	59

17.RETRATAÇÃO	59
18.CONSULTA PÚBLICA.....	63
18.2 Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião.....	63
18.3 Contribuições acerca das evidências clínicas e estudos econômicos.....	77
18.4 Evidências adicionais após a consulta pública	98
19.CONSIDERAÇÕES FINAIS DA CONSULTA PÚBLICA	101
20.ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE ACESSO GERENCIADO.....	103
21.DISSCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIACÃO FINAL.....	105
22.RECOMENDACÃO FINAL DA CONITEC	107
23.REFERÊNCIAS	109
APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	114
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros	122
APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos	123
APÊNDICE 4 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	124
APÊNDICE 5 – Custos utilizados na análise econômica e AIO.....	126
APÊNDICE 6 - Análises de Sensibilidade da Avaliação Econômica realizada	130
APÊNDICE 7- Cálculos da população passível de uso do medicamento vosoritida a partir do ano de sua implantação e da população atingida em cada um dos cenários projetados	131
APÊNDICE 8 – Patentes vigentes	133

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da vosoritida para o tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas, no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica. Os objetivos específicos do presente relatório são avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário da vosoritida no tratamento da referida população.

Uma análise crítica foi também realizada a partir de uma demanda da empresa BioMarin Brasil para incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde, da vosoritida para o tratamento de pacientes com acondroplasia a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vosoritida

Indicação: Demanda interna: tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas; Demanda externa: tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas

Demandante: Demanda interna: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS) e; Demanda externa: BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Introdução: A acondroplasia é uma displasia esquelética caracterizada por encurtamento rizomélico dos membros. Nessa condição, variantes patogênicas no gene *FGFR3*, que causam ganho de função, são responsáveis pela supressão da ativação dos condrócitos e da via de sinalização celular, prejudicando a ossificação endocondral e levando à baixa estatura. Essa condição acomete diversos órgãos e sistemas, exigindo uma equipe interdisciplinar para acompanhamento dos pacientes. O tratamento no SUS inclui o manejo das comorbidades com fisioterapia, cirurgias ortopédicas e auditivas, acompanhamento oftalmológico, medicamentos para controle das infecções auditivas e suporte respiratório, sendo que não está disponível uma terapia medicamentosa específica.

Pergunta de pesquisa: Demanda interna: o medicamento vosoritida é efetivo e seguro para promover o crescimento linear em comparação ao tratamento padrão em crianças a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas? Demanda externa: vosoritida é eficaz e segura no tratamento de pacientes com acondroplasia a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas quando comparado a placebo?

Síntese das evidências clínicas: Foram incluídas seis publicações, referentes a dois ensaios clínicos com segmentos *open-label*. Os estudos identificados sugerem sinal favorável de benefício, especialmente no aumento da velocidade de crescimento anual (VCA) e na melhora gradual do escore Z de altura em crianças ≥ 5 anos. No estudo pivotal de fase 3, com pacientes de 5-18 anos e 52 semanas de seguimento, a vosoritida aumentou a Velocidade de Crescimento Anual (VCA) em +1,57 cm/ano (IC 95% 1,22–1,93) e melhorou o escore Z de altura em +0,28 (IC 95% 0,17–0,39), ambos com certeza moderada da evidência. Esses achados são consistentes entre diferentes desenhos de estudo, mas apresentam incertezas importantes em conjunto, especialmente relacionadas a amostras pequenas, comparadores externos e ausência de controle nos seguimentos mais longos. Para crianças de 2 a 4 anos, a evidência é ainda mais limitada, baseada em um único estudo clínico; ganho em relação ao placebo de 1,10 cm/ano (IC 95% 0,13 a 2,07) para VCA e 0,33 (IC 95% 0,00 a 0,67) para escore z de altura. Quanto à proporcionalidade corporal, os dados sugerem ausência de piora e possível pequena melhora em seguimentos prolongados. A evidência sobre qualidade de vida permanece limitada, uma vez que estudos de curto prazo não mostram diferenças relevantes e os resultados positivos de longo prazo são imprecisos e derivam de amostras pequenas e não controladas. O perfil de segurança mostra predominância de eventos adversos leves, com raros eventos graves. Persistem, contudo, incertezas sobre eventos ortopédicos pouco frequentes e sobre a imunogenicidade, cujos efeitos futuros ainda não são conhecidos. De forma geral, o balanço benefício-risco aponta para potencial benefício, porém acompanhado de incerteza substancial, sobretudo em faixas etárias mais jovens e em seguimentos prolongados. Os estudos de mundo real incluídos nas evidências adicionais corroboram com os resultados observados nos ensaios clínicos, especialmente ao fornecer dados adicionais para crianças entre 2 e 4 anos, com baixa certeza no corpo de evidências. Esses estudos também ampliam a discussão sobre impacto clínico da vosoritida ao documentar mudanças funcionais e estruturais, apesar da incerteza importante nesses achados. A demanda externa não adicionou novas evidências às análises do NATS.

Avaliação econômica: Com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da incorporação da tecnologia vosoritida no SUS, para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas, foi elaborado um modelo econômico, no formato de modelo de Markov, com um horizonte temporal de 16 anos. Como a literatura existente não indicou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevida dos indivíduos que usaram o vosoritida, desenvolveu-se uma avaliação que utilizou como medidas de efetividade a variação do crescimento anual e a qualidade de vida, avaliada pelo *Quality of Life in Short Stature Youth for Children* (QoLISSY). As estratégias comparadas foram “Cuidados sintomáticos e de suporte” e vosoritida + “Cuidados sintomáticos e de suporte”. Comparando-se o custo destas estratégias, aquela com a vosoritida teve um custo incremental de cerca de 28 milhões de reais, associada ao incremento de 25,81 em cm ganhos ao longo do período avaliado e uma qualidade de vida, pelo QoLISSY, adicional de 10,77. A RCEI para vosoritida foi de R\$ 1.085.498,09 por cm ganho em altura, por ano de vida no período avaliado e uma RCEI (utilidade) de aproximadamente 2,6 milhões de reais por ano de vida ajustado por qualidade (QALY). No dossiê do demandante externo, uma abordagem diferente em estrutura, parâmetros e premissas do modelo

do NATS, evidenciou uma RCEI de aproximadamente R\$ 1,06 milhão/QALY, considerando o uso da vosoritida para pacientes ≥ 6 meses.

Análise de impacto orçamentário: Para avaliar o impacto financeiro da introdução da tecnologia vosoritida para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas, foi realizada uma AIO, seguindo o preconizado nas Diretrizes metodológicas do MS para tal. A população passível de tratamento, com 2 anos de idade no 1º ano da introdução da tecnologia, estaria em 109 indivíduos. Num cenário conservador que contemplasse 10% destes no 1º ano, seriam 11 pessoas, já num cenário moderado que se iniciasse com o tratamento de 20% da população alvo inicial, seriam 22 indivíduos. Com gastos no 1º ano de cerca de 10 milhões de reais e 20 milhões de reais, respectivamente por cenário. Ao longo de 5 anos em cada um dos cenários haveria, respectivamente, 833 e 1117, tratamentos com vosoritida custeados, sendo o impacto orçamentário da ordem de 755 milhões de reais e 922 milhões de reais, nos cenários conservador e moderado, respectivamente. Na avaliação do demandante externo, considerando o uso da vosoritida para pacientes ≥ 6 meses, estima-se que 392 pacientes seriam tratados no primeiro ano e 816 no quinto. O *market share* projetado varia de 39,4% no início para 75% no último ano. Nesse cenário, o impacto orçamentário incremental foi de aproximadamente R\$ 321 milhões no primeiro ano e cerca de R\$ 2,4 bilhões ao final de cinco anos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectados três medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com acondroplasia a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas. São eles: *infigratinibe* e *dabogratinibe* (antagonistas dos receptores de FGF); *navepegritide* (modulador de ligante de peptídeo natriurético tipo C). As três tecnologias estão em fase de pesquisa clínica (com estudos de fase 2 e 2/3), ainda sem registros em agências regulatórias.

Recomendações de agências internacionais de ATS: A vosoritida foi recomendada para pacientes que tenham acondroplasia sem o fechamento das epífises pelas seguintes agências *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), na Alemanha; *Haute Autorité de Santé* (HAS), na França; e *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), na Austrália.

Considerações finais: o conjunto de evidências disponíveis sobre o uso de vosoritida em crianças com acondroplasia cujas epífises encontravam-se abertas sugere benefício em termos de crescimento, com segurança aceitável, mas com incerteza relevante, especialmente para crianças < 5 anos. Persistem lacunas sobre desfechos funcionais, complicações, impacto a longo prazo e necessidade futura de intervenções cirúrgicas. As conclusões devem ser interpretadas com cautela, em razão das limitações metodológicas presentes e da necessidade de monitorização contínua. Ao mesmo tempo, reconhece-se que a acondroplasia é uma condição rara, grave e sistêmica, sem terapias medicamentosas específicas disponíveis no SUS. A avaliação econômica realizada encontrou uma RCEI para vosoritida de cerca de 1.09 milhão de reais por cm ganho por ano no período avaliado ou uma RCEI (utilidade) de aproximadamente 2,6 milhões de reais por QALY (aferida por QoLISSY). No modelo do demandante externo, a RCEI foi de cerca de R\$ 1,06 milhão QALY para pacientes ≥ 6 meses. Essa diferença decorre de diferenças na estrutura e parâmetros dos modelos. Ainda assim, mesmo no cenário mais favorável, os valores de RCEI permanecem elevados. Em relação à AIO em 5 anos num cenário conservador o impacto orçamentário se situaria em R\$ 755,46 milhões de reais; por sua vez em um contexto de uso moderado, o custo em 5 anos seria de R\$ 922,34 milhões de reais. Na demanda externa, o impacto orçamentário incremental em 5 anos é de R\$ 2,4 bilhões. A divergência entre os resultados decorre, essencialmente, do uso de uma população elegível muito maior e de um *market share* agressivo na demanda externa.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 89/2025 esteve aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e recebeu nove inscrições. O relato indica resposta clínica favorável ao tratamento para acondroplasia, com ganho de 16,5 cm em 33 meses (velocidade média de 5,92 cm/ano), aumento de 16 cm na envergadura e adequação da idade óssea à idade cronológica. Também foram observadas melhorias funcionais, maior autonomia nas atividades diárias e redução de episódios de apneia, com impacto positivo na autoestima. A administração é diária, por via subcutânea, com rodízio entre braços e coxas, após treinamento para uso domiciliar. O tratamento apresenta boa adesão e tolerabilidade, com ausência de eventos adversos sistêmicos relevantes, sendo relatada apenas reação local leve e transitória.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, a incorporação da vosoritida para acondroplasia foi discutida com foco nas incertezas sobre população-alvo e faixa etária, especialmente quanto à pertinência de delimitar a indicação a partir de 5 anos, diante de maior concentração e robustez das evidências nessa faixa etária e maior incerteza para menores de 5 anos. Também foram debatidas dúvidas sobre idade de início, duração do tratamento e critérios de interrupção, considerando a necessidade de vincular o uso ao fechamento epifisário (com variações individuais e por sexo). Por fim, destacaram-se preocupações com custo-efetividade e impacto orçamentário, recomendando-se que a empresa apresente, na Consulta Pública, cenários econômicos alternativos (incluindo ≥ 5 anos) e condições de oferta mais competitivas.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 11 de fevereiro de 2026, o Comitê deliberou, por maioria simples, pela submissão do tema à Consulta Pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da vosoritida para tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas. A recomendação considerou as incertezas sobre população-alvo e faixa etária (especialmente em <5 anos), dúvidas sobre início e duração do tratamento e critérios de interrupção (relacionados ao fechamento epifisário), além de preocupações com custo-efetividade e impacto orçamentário.

Retratação: Durante a Consulta Pública, foi identificado um erro no recálculo do modelo econômico da vosoritida, que resultou na contabilização duplicada dos custos de tratamento e consequente superestimativa dos custos e da RCEI da tecnologia. Após a correção das equações de transição e revisão do modelo, o custo incremental da vosoritida associada ao tratamento de suporte foi recalculado para R\$ 14.414.219,18, com efetividade incremental de 25,53 cm e ganho de 10,77 pontos no QoLISSY. As RCEIs passaram a ser de R\$ 564.599,77 por centímetro ganho e R\$ 1.338.367,61 por ponto de QoLISSY. Apesar da redução dos valores anteriormente estimados, os resultados permaneceram acima do limiar de disposição a pagar sugerido para doenças raras. Os demais parâmetros, pressupostos, análises de evidência e análise de impacto orçamentário permaneceram inalterados.

Consulta pública: 14.173 participantes foram favoráveis à incorporação da vosoritida, argumentando sobre a necessidade de garantia do acesso pelo SUS, tendo em vista o custo elevado do medicamento, a redução de barreiras de natureza econômica e judicial, os princípios do SUS, o direito à saúde e dever do Estado e a lacuna no atendimento de uma necessidade terapêutica. Foram citados fatores como o ganho de qualidade de vida; o ganho de funcionalidade; a garantia de dignidade; a redução de complicações e comorbidades associadas à doença e a redução dos impactos biopsicossociais. A gravidade da doença também foi referida, assim como aspectos relacionados à efetividade do medicamento. Houve alusão à importância da intervenção precoce e ao avanço terapêutico, ressaltando o mecanismo de ação do medicamento. Os respondentes ainda mencionaram a possibilidade de economia de custos para o SUS, o fato da vosoritida ser a única opção farmacológica disponível e enviaram sugestões para viabilizar a incorporação da tecnologia no SUS. Sobre a experiência com o medicamento, destacaram a promoção do crescimento, com aumento de velocidade, ganho de estatura e envergadura, aumento craniofacial, melhora de desproporções corporais, desenvolvimento motor e melhora do quadro respiratório e da qualidade do sono. Em contrapartida, como aspectos negativos, apontaram dificuldades de acesso e de uso do medicamento, eventos adversos, insuficiência das evidências a longo prazo e restrição de idade para o tratamento. Sobre outras tecnologias utilizadas, os respondentes mencionaram experiência com somatotropina, fisioterapia e procedimento de alongamento ósseo, com considerações sobre ganho de qualidade de vida e de funcionalidade, manejo de dores e complicações associadas e promoção do crescimento. Contudo, também apontaram a efetividade limitada dessas tecnologias e dores e complicações associadas à realização de procedimentos para alongamento ósseo. As contribuições técnico-científicas apresentadas enfatizaram a consistência dos resultados observados nos ensaios clínicos e nas extensões de seguimento, sobretudo quanto ao aumento da velocidade de crescimento anual e à melhora do escore Z de altura e reforçaram a existência de necessidade médica não atendida, a relevância do tratamento modificador da doença e a consistência do benefício da vosoritida sobre crescimento linear, particularmente em crianças com 5 anos ou mais. Contudo, não eliminam as incertezas previamente identificadas quanto à faixa etária mais jovem, aos desfechos clínicos de longo prazo, à duração ideal do tratamento, aos critérios de interrupção e ao impacto sobre complicações funcionais e ortopédicas. Já em relação aos aspectos econômicos, as contribuições apresentaram críticas à não inclusão de custos indiretos advindos da acondroplasia, em particular aqueles associados aos impactos na vida cotidiana e produtiva do paciente e de seus familiares. Um ponto relevante da consulta pública foi a apresentação de um novo preço para o medicamento vosoritida pelo fabricante: foi oferecido um desconto de 30% sobre o PMVG 0%, tendo o valor da ampola (qualquer apresentação) passado para R\$ 2.174,12. Com base nisso, o NATS refez os cálculos da avaliação econômica e da AIO, tendo encontrado uma RCEI (por cm ganho por ano de vida) de R\$ 493.967,84 e uma RCEI (para qualidade de vida aferida pelo QoLISSY) de R\$ 1.171.070,99. Representando uma redução nos RCEIs, em relação aos números encontrados na análise prévia de cerca de R\$ 70 mil e de R\$ 110 mil (respectivamente para cm e QoLISSY). A análise de impacto orçamentária construída com base no novo preço ofertado, seria no cenário 1 (conservador), de R\$ 8.729.091,80, no 1º ano (11 tratados) e ao longo de 5 anos de R\$ 661.030.315,40 (833 tratados). Quando a análise de impacto orçamentário foi ajustada para a prevalência de pacientes (3,2/100.000) e um *market share* mais agressivo, dadas as contribuições de consulta pública e discussões durante a reunião de apreciação do tema, os resultados indicam que a incorporação da vosoritida estaria associada a impacto orçamentário de R\$ 2,66 bilhões, no cenário a partir de 2 anos de idade, e R\$ 2,86 bilhões, no cenário a partir de 6 meses de idade. O demandante, em resposta às incertezas apontadas, apresentou cenários alternativos para o seu modelo econômico, com evidência epidemiológica recente e nova proposta comercial, reduzindo a RCEI de R\$ 1.062.627/QALY para R\$ 873.259/QALY. O demandante sugere que cenários com início mais tardio pioraram a custo-efetividade. A ampliação do desconto, mantendo os demais parâmetros, reduziu o impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 2,4 bilhões para R\$ 2,1 bilhões.

Avaliação da proposta de Acordo de Acesso Gerenciado: O Acordo de Acesso Gerenciado (AAG) proposto pela BioMarin foi analisado na 14ª reunião da Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado (SubAG). Os membros da Subcomissão entenderam consensualmente que a proposta não endereça as incertezas econômicas da tecnologia e, por isso, não se recomendou a adoção do AAG.

Discussão da Conitec na apreciação final: Na 152ª Reunião Ordinária da Conitec, alguns membros reconheceram que as informações adicionais, os dados complementares e as contribuições de especialistas trouxeram maior sustentação à possibilidade de benefício em crianças mais jovens. Contudo, permaneceu a preocupação quanto ao impacto de uma eventual incorporação em larga escala, considerando que a oferta pelo SUS poderia alcançar número de pacientes superior ao observado nos estudos e ao atualmente atendido pela via judicial. A dimensão econômica foi o principal eixo de divergência e sustentou a recomendação desfavorável pela maioria dos membros. O Comitê reconheceu que a tecnologia apresenta benefício clínico, mas reiterou que a análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário não constituem apenas avaliações financeiras, estando relacionada também a aspectos de equidade, justiça distributiva e custo de oportunidade no âmbito do SUS. Foi discutido que a razão de custo-efetividade incremental permaneceu muito acima dos limiares usualmente considerados, mesmo quando aplicado limiar alternativo usualmente considerado para doenças raras. Os membros destacaram que aceitar extrapolações muito elevadas desses parâmetros implicaria priorizar maior investimento para um grupo específico de pacientes em detrimento de outras necessidades igualmente relevantes no sistema de saúde. Ao final da discussão, reforçou-se que a recomendação desfavorável não representava fechamento do diálogo com a empresa ou com os atores envolvidos. Os membros do Comitê destacaram que permanece aberta a possibilidade de novas rodadas de negociação, com vistas à construção de uma proposta que permita maior previsibilidade orçamentária, sustentabilidade e organização do acesso. Dessa forma, a deliberação final considerou que, embora a vosoritida apresente potencial benefício clínico relevante e responda a uma necessidade de saúde não atendida, os elementos disponíveis na apreciação final não foram suficientes para superar as incertezas econômicas, operacionais e orçamentárias previamente identificadas, resultando em recomendação final desfavorável à incorporação.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 152ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 18 de junho de 2026, deliberaram, por maioria simples, pela não incorporação da vosoritida para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas. O Comitê considerou que persistiram incertezas relevantes quanto à robustez das evidências, à magnitude dos benefícios funcionais e, principalmente, à sustentabilidade econômica da incorporação. Também foram considerados a razão de custo-efetividade incremental elevada, o expressivo impacto orçamentário estimado, a insuficiência da proposta de AAG apresentada pela empresa e o entendimento de que a judicialização existente não deveria constituir parâmetro central para a recomendação de incorporação. Foi assinado registro de deliberação nº 1.117/2026.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Apresentação	Frascos contendo pó liofilizado sol. injetável SC, nas doses 0,4mg; 0,56 e 1,2mg.
Preço	PMVG 18% R\$ 4.216,48 por frasco (todas as apresentações disponíveis)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 2.174,12 por frasco (todas as apresentações disponíveis)
Desconto sobre preço CMED	30% desconto (sobre PMVG 0% = R\$ 3.611,13 por frasco)
Custo anual do tratamento por paciente	Demanda interna e demanda externa: R\$ 793.553,80
RCEI final	Demanda interna (≥2 anos): R\$ 493.967,84/por cm ganho ao ano. R\$ 1.171.070,99/por ponto adicional do QoLISSY. Demanda externa (≥6m): R\$ 873.259/QALY
População estimada	Casos Prevalentes em idade de tratamento (de 2026 a 2030) ≥6 meses até 18 anos: 8.046 pacientes. ≥2 anos até 18 anos: 7.485 pacientes.

	Demanda Interna: ≥6 meses: 412 pacientes no 1º ano e 3.602 pacientes em 5 anos. ≥2 anos: 383 pacientes no 1º ano e 3.351 pacientes em 5 anos. Demanda Externa: ≥6 meses, meninas até 15 anos e meninos até 17 anos: 390 pacientes no 1º ano e 3.422 pacientes em 5 anos.
Impacto orçamentário incremental (1º ano)	Demanda interna: ≥6m aos 18 anos: R\$ 326.944.616,74. ≥2 anos aos 18 anos: R\$ 303.931.524,79 Demanda externa: ≥6 meses, meninas até 15 anos e meninos até 17 anos: R\$281.136.750,94
Custo desembolso	Demanda interna: ≥6m aos 18 anos: Em 2026: R\$ 326.944.616,74; em 2027: R\$ 452.326.290,15; em 2028: R\$ 574.533.743,98; em 2029: R\$ 694.360.533,13; em 2030: R\$ 810.219.547,80. ≥2 anos aos 18 anos: Em 2026: R\$ 303.931.524,79; em 2027: R\$ 420.584.094,35; em 2028: R\$ 534.855.999,23; em 2029: R\$ 645.953.684,53; em 2030: R\$ 753.877.150,25. Demanda Externa: ≥6 meses, meninas até 15 anos e meninos até 17 anos: Em 2026: R\$ 309.486.409,05; em 2027: R\$ 372.970.800,65; em 2028: R\$ 529.301.114,97; em 2029: R\$ 679.282.990,12; em 2030: R\$ 824.503.535,91.

* Listas CMED de maio/2025 a março/2026 (mesmos valores para a tecnologia). Valor considerado de um frasco

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A acondroplasia (CID Q77.4) é uma doença rara causada por variantes patogênicas que causam ganham de função no gene do Receptor 3 do Fator de Crescimento de Fibroblastos (*FGFR3*). A prevalência mundial é de 1:25.000 a 1:30.000 nascimentos¹. São escassos os estudos epidemiológicos nacionais sobre acondroplasia, apenas um estudo observacional e retrospectivo foi conduzido com 43 pacientes no período de 1995 a 2016, sem estimativa de prevalência². Na América do Sul, a prevalência estimada é de 0,44 por 10.000 nascidos vivos (IC 95% 0,33–0,55)³. Uma revisão sistemática com meta-análise sobre o impacto da acondroplasia em países da América Latina incluiu 53 estudos observacionais (28 séries/transversais e 25 relatos), totalizando 1604 indivíduos, situando a prevalência ao nascimento na América Latina entre 0,26 a 0,45 por 10.000 nascidos, em consonância com estimativas globais⁴.

Embora a acondroplasia tenha herança autossômica dominante, cerca de 80% das crianças com a doença nascem em casais hígidos, devido a ocorrência de mutação espontânea em células germinativas⁵. No entanto, se um dos pais for afetado pela condição, o risco será de 50% de recorrência para os filhos.

O gene *FGFR3* é um receptor de tirosina quinase ativado por diferentes fatores de crescimento de fibroblastos, induzindo a dimerização de duas unidades de *FGFR3*. Em seguida, o dímero passa por uma autofosforilação em seu domínio intracelular, através da ação das unidades de tirosina quinase (T1 e T2), levando às sinalizações STAT1 e MAPK, sendo um regulador negativo do crescimento ósseo. Quando o gene *FGFR3* está mutado, ele mais frequentemente apresenta ganho de função, o que prejudica a ossificação endocondral e afeta o crescimento ósseo linear^{1,6–8}. Variantes patogênicas no gene *FGFR3* estão associadas a diversas condições com espectro clínico e molecular variáveis, como hipocondroplasia, cranioestenose, displasia tanatofórica e SADDAN (Acondroplasia Grave com Atraso no Desenvolvimento e Acantose Nigricans)⁸.

Embora o diagnóstico de Acondroplasia possa ser realizado clinicamente e radiologicamente, a confirmação deve ser feita através do diagnóstico molecular. Mais de 95% dos pacientes apresentam, em heterozigose, ou a variante patogênica c.1138G > A ou a c.1138G > C (ambas correspondendo a p.Gly380Arg) no gene *FGFR3*, estando indicada a pesquisa direta destas no exame molecular^{7,9}.

Clinicamente, a acondroplasia é uma displasia esquelética que se caracteriza por encurtamento rizomélico dos membros, associada à baixa estatura desproporcionada. O fenótipo descrito inclui bossa frontal, hipoplasia malar, lordose, limitações articulares da extensão do cotovelo, *geno varo*, braquidactilia e aspecto da mão em tridente, além de frouxidão ligamentar em joelhos e quadril¹. Na infância, a hipotonia é típica e a aquisição de marcos motores do desenvolvimento pode ser mais tardia. A inteligência está preservada e a estatura média em homens é de 1,29m e de 1,22m para mulheres.

A finalização do crescimento ocorre no momento da união da placa epifisária dos ossos longos, que determina seu comprimento final. Nos homens, o início da união completa nos ossos do joelho foi observada na idade de 17 a 18 anos, enquanto nas mulheres, foi observada na idade de 16 a 17 anos. Além disso, os ossos do joelho apresentaram união completa em 100% dos homens e mulheres nas faixas etárias de 21 a 22 anos e 20 a 21 anos, respectivamente¹⁰.

A acondroplasia é uma condição crônica que pode cursar com diversas complicações e comorbidades ao longo da vida dos pacientes. Embora o espectro clínico seja variável, diversos órgãos e sistemas são acometidos, e as principais complicações descritas incluem hipotonia, frouxidão ligamentar, escoliose, lordose, hidrocefalia, cranioestenose, estreitamento do canal cervical, surdez, distúrbios do sono, complicações respiratórias e obesidade^{1,8,11-14}.

Uma meta-análise mostrou que a mortalidade apresentou proporção combinada de 15% (IC95% 0,001–0,47; $I^2 = 82,9\%$; 3 estudos; $n = 99$)⁴. Entre complicações, estimaram-se proporções de 17% para desfechos cardiorrespiratórios/metabólicos (4 estudos; $n = 230$), 18% para desfechos neurológicos (6; $n = 262$), 32% para otorrinolaringologia/fala (5; $n = 183$) e 24% para coluna/estenose/dor (5; $n = 235$).

Os estudos sobre qualidade de vida de indivíduos com acondroplasia são escassos, mas a necessidade de adaptação e o acompanhamento com equipe interdisciplinar apresentam impacto na vida dos pais e dos pacientes¹⁵. Em adultos com acondroplasia, além das complicações multissistêmicas, redução da qualidade de vida e da funcionalidade, menor renda e aumento da dor podem ser observadas ao longo do curso da doença^{12,16}.

O estudo LISA, observacional e multinacional na América Latina, avaliou qualidade de vida relacionada à saúde em 172 pessoas com acondroplasia (≥ 3 anos) usando instrumentos validados¹⁷. Em crianças e adolescentes, os escores totais do *Quality of Life in Short Stature Youth* (QoLISSY) foram inferiores aos da população de referência de estatura média (71,5 vs. 83,8 no auto relato dos pacientes e 63,8 vs. 82,7 na versão dos pais/cuidadores), com maior impacto nos domínios físico e social, ademais os achados do *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) foram consistentes, com escores globais ligeiramente menores segundo os pais e pior desempenho também no domínio físico. Esses resultados indicam uma qualidade de vida abaixo da referência, com diferença pequena entre faixas etárias e percepção parental mais negativa. A dor mostrou-se prevalente e associada a pior funcionamento: 53,4% dos adolescentes relataram ao menos um sítio doloroso e 10,3% três ou mais, principalmente joelhos e ombro; nos adultos, 73,4% referiram dor além de “dores cotidianas leves”. A medida de funcionalidade *Functional Independence Measure for Children* (WeeFIM) aumentou com a idade, sugerindo independência progressiva em autocuidado, mobilidade e cognição. Em adultos, o *EuroQol 5 Dimensions, 5 Levels* (EQ-5D-5L) evidenciou proporções relevantes com problemas moderados a graves em mobilidade (20,3%), autocuidado (12,7%), atividades habituais (17,8%), ansiedade/depressão (26,6%) e dor/desconforto (25,3%). A escala visual analógica média foi inferior ao da população de referência (72,7 vs. 80,1), ao passo que os índices de utilidade foram semelhantes (0,9 vs. 0,9). O *Nottingham Health Profile* (NHP) apontou pior estado subjetivo em energia, dor e mobilidade, com dificuldades frequentes para permanecer em pé por longos períodos, alcançar objetos e subir escadas.

4.2 Tratamento recomendado

Até o presente momento, não existe um tratamento medicamentoso específico disponível no SUS. A indicação é que haja um manejo interdisciplinar direcionado para as comorbidades que acometem os pacientes com acondroplasia. Na infância, a monitorização da altura, peso e perímetro cefálico (com curvas de crescimento padronizadas para acondroplasia) e avaliação dos marcos do desenvolvimento são recomendadas. Os exames de imagem indicados dependem do quadro clínico do paciente, mas incluem radiografias e ressonâncias do neuro eixo devido ao risco de

complicações ortopédicas, hidrocefalia e mielopatia cervical. Há recomendação de avaliação auditiva com exames padronizados para cada faixa etária. Em decorrência das comorbidades podem ser necessárias correções cirúrgicas, incluindo derivação ventriculoperitoneal (controle da pressão intracraniana); descompressão suboccipital; adenotonsilectomia (por infecções de repetição); colocação de tubos de ventilação (disfunções do ouvido médio); e correções ortopédicas de membros inferiores (correção de *geno varo*). Ao longo da vida, essas complicações podem influenciar na mortalidade precoce, principalmente na infância¹¹⁻¹⁴.

Além disso, a obesidade e a apneia obstrutiva do sono aumentam o risco de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda e miocardiopatia, entre crianças e adolescentes com acondroplasia. Também estão descritas arritmias cardíacas, sendo a doença cardiovascular a principal causa de mortalidade entre adultos com acondroplasia entre 25 e 35 anos de idade^{1,8,9,18,19}.

As diretrizes internacionais se concentravam no manejo sintomático, com pouca discussão sobre possíveis medicamentos, visto que as opções terapêuticas eram limitadas¹². Um dos primeiros tratamentos na acondroplasia foi o uso do alongamento dos ossos longos (fêmur e/ou tíbia), através de cirurgias sucessivas, mas que cada vez tem sido menos utilizada por terem sido associadas a complicações graves^{1,11}.

Em 2021, a vosoritida, um análogo do peptídeo natriurético tipo C, foi a primeira medicação aprovada para tratamento específico da acondroplasia. A vosoritida foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no mesmo ano, inicialmente a partir de 2 anos de idade, mas em 2023 a indicação do tratamento da acondroplasia foi ampliada para a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estejam fechadas.

Em 2025, foi publicado um Consenso Internacional para a implementação e monitoramento da vosoritida em pacientes com acondroplasia. Os pontos a seguir foram abordados¹²:

1. A detecção precoce, como a detecção pré-natal, é recomendada, quando viável, para permitir o início precoce do tratamento;
2. O manejo com a equipe interdisciplinar deve ser iniciado o mais precocemente possível;
3. A confirmação genética do diagnóstico através do exame molecular deve ser realizada de acordo com os recursos locais;
4. Em consonância com os tratamentos já disponíveis, o médico deve estar ciente de quaisquer condições subjacentes que possam afetar o crescimento, a saúde geral e o bem-estar dos pacientes com acondroplasia;
5. Quaisquer complicações da acondroplasia devem ser identificadas e tratadas;
6. Os pacientes devem ser encaminhados preferencialmente a um centro especializado assim que houver suspeita diagnóstica;
7. A opção de vosoritida deve ser discutida com todos os tratamentos elegíveis; no entanto, deve-se reconhecer e apoiar plenamente que nem todos os pacientes e seus cuidadores decidirão prosseguir com a terapia.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

Vosoritida é um peptídeo natriurético modificado tipo C, (CNP – do inglês: *C-type natriuretic peptide*), um hormônio natural que regula o crescimento linear dos ossos. Em pacientes com acondroplasia, o crescimento endocondral do osso é regulado negativamente devido a uma mutação do tipo ganho de função do *FGFR3*. A ligação de vosoritida ao receptor de peptídeo natriurético tipo B (NPR-B) antagoniza a sinalização à jusante (*downstream*) do *FGFR3* ao inibir as quinases extracelulares 1 e 2 reguladas por sinal (ERK1/2) nas vias do MAPK e no nível do fibrossarcoma rapidamente acelerado serina/treonina proteína quinase (RAF-1). Como resultado, a vosoritida atua como um regulador positivo da ossificação endocondral, uma vez que promove a proliferação e diferenciação dos condrócitos. No **Quadro 1** a seguir, é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do Vosoritida

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Peptídeo natriurético modificado tipo C (vosoritida)
Nome comercial	Voxzogo®
Apresentação	Voxzogo 0,4 mg: embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 0,4 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,5 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação. Voxzogo 0,56 mg: embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 0,56 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,7 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação. Voxzogo 1,2 mg: embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 1,2 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,6 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação.
Detentores do registro	BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda
Fabricantes	BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Vosoritida é indicado para o tratamento de acondroplasia (ACH) em pacientes a partir de 6 meses e cujas epífises não estão fechadas. O diagnóstico de acondroplasia deve ser confirmado por teste genético apropriado
Indicação proposta	Tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas
Posologia e Forma de Administração	A dose é de 15 mcg/kg dia de aplicação subcutânea 1 vez ao dia de preferência na mesma hora.
Patente	BR122019026832 e PI1012783 (composição, formulação e método de produção; vigência prevista até 20/05/2030) ^a

Fonte: Bula²⁰. Legenda: a. Para mais informações, consultar o apêndice 8.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

Advertências e precauções: Pacientes com doenças cardíacas ou vasculares significativas e pacientes em tratamento com medicamentos anti-hipertensivos foram excluídos dos estudos clínicos. Para mitigar o risco de uma possível redução da pressão arterial e sintomas associados (tontura, fadiga e/ou náusea), os pacientes devem estar bem hidratados no momento da injeção.

Eventos adversos: O perfil de segurança de Voxzogo é baseado nos dados de estudos clínicos disponíveis²¹. As reações adversas mais comuns a vosoritida foram reações no local da injeção (85%), vômitos (27%) e diminuição da pressão arterial (13%), conforme descrito na bula do medicamento.

A hipertricrose está destacada na bula como evento adverso incomum, entretanto, é importante mencionar uma série de casos publicada descrevendo hipertricrose em crianças com acondroplasia tratadas com vosoritida²². O relato incluiu 18 pacientes brasileiros (idade de 2 a 10 anos), todos em dose diária de 15 µg/kg por ≥3 meses. A hipertricrose ocorreu em 11/18 (61,1 %), com pelos finos e discretamente pigmentados em face, membros, abdome, dorso e pernas, sem virilização, sem avanço de idade óssea e sem elevação de andrógenos. O quadro regrediu após suspensão e recorreu em um caso após reintrodução da vosoritida.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) e pela lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), em 28 de junho de 2025. Essas informações estão apresentadas no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2. Custo unitário do medicamento vosoritida.

Medicamento	Apresentação	Custo (por frasco) (PMVG 18%) ^a	Custo (por frasco) praticado em compras públicas ^b	Custo (por frasco) proposto pelo fabricante (demandante externo)
Vosoritida PO LIOF SOL INJ SC	0,4 mg	R\$ 4.216,48	R\$ 2.956,30	R\$ 2.484,71
	0,56 mg			
	1,2 mg			

Fonte: elaboração própria. Legenda: PMVG 18%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 18%; LIOF: Liofilizado; SOL: Solúvel; INJ: injetável; SC: subcutâneo. Notas: ^aExtraído da lista da CMED atualizada em 28 de junho de 2025. ^bPreço unitário de menor valor das compras realizadas no ano de 2025, códigos 485300 e 485301, obtido via Painel de Preços, nas concentrações de 0,56mg e 0,4mg.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “O medicamento vosoritida é efetivo e seguro para promover o crescimento linear em comparação à não utilização da terapia (cuidado padrão ou placebo) em crianças a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas?”, elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no Quadro 3. Os métodos do PTC são apresentados no Apêndice 1.

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).

População	Crianças a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia molecularmente confirmada (variante <i>FGFR3</i>) com epífises abertas
Intervenção	Vosoritida
Comparador	Cuidado padrão ^a ou placebo
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Primários:</u> Velocidade anual de crescimento (VCA) Proporcionalidade corporal (relação tronco/pernas) Mudança no escore Z de altura <u>Secundários:</u> Redução de cirurgia corretiva Qualidade de vida Mortalidade Segurança (eventos adversos totais e graves, eventos adversos emergentes de tratamento)
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Revisão sistemática com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados ou não randomizados

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Após o processo de triagem dos artigos recuperados na busca (**Apêndice 2 e 3**), seis publicações foram incluídas na síntese de evidências, referentes a dois ensaios clínicos com segmentos *open label*, cada uma abordando diferentes desfechos e/ou períodos de seguimento dos pacientes. Estudos de mundo real foram considerados relevantes e incluídos nas evidências adicionais, e estão descritos no tópico 6.6.

Dentre as publicações incluídas, apenas uma (Savarirayan et al., 2024a)²³, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 2, incluiu participantes a partir de 2 anos, conforme definição da PICOS. As demais incluíram participantes a partir de 5 anos de idade. As principais características dos estudos incluídos estão descritas abaixo e estão apresentadas no Quadro 4. A avaliação do risco de viés das publicações também está apresentada no Quadro A9 e A10, **Apêndice 4**.

Savarirayan et al. (2019)²⁴ publicaram os resultados de um estudo de fase 2 de determinação de dose (24 meses; NCT02055157) e um estudo de extensão subsequente aberto (42 meses; NCT02724228), em crianças de 5 a 14 anos com diagnóstico de acondroplasia confirmado por teste genético. No estudo de escalonamento de dose, 35 crianças foram incluídas em quatro coortes sequenciais para receber doses diárias subcutâneas de vosoritida de 2,5 µg/kg (coorte 1), 7,5 µg/kg (coorte 2), 15,0 µg/kg (coorte 3) e 30,0 µg/kg (coorte 4). Para o estudo de extensão foram inscritos 30 participantes, sendo que os pacientes continuaram a receber suas doses pré-atribuídas de vosoritida de 15,0 µg/kg ou 30,0 µg/kg em uma administração subcutânea uma vez ao dia. Pacientes das coortes 1 e 2 do estudo inicial tiveram suas doses escalonadas para 15,0 µg/kg antes de entrarem na extensão; e os pacientes das coortes 3 e 4 continuaram a receber suas doses iniciais de 15,0 µg/kg ou 30,0 µg/kg, respectivamente. O desfecho primário foi a segurança; os secundários foram a variação em relação ao valor basal na Velocidade de Crescimento Anual (VCA; cm/ano), nos escore Z de altura e na Proporcionalidade dos Segmentos Corporais.

Savarirayan et al. (2024a)²³ publicaram os resultados de um ensaio clínico de fase 2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com crianças com diagnóstico clínico de acondroplasia confirmado por teste genético com menos de 60 meses de idade, e que haviam completado um estudo de monitoramento do crescimento pré-tratamento ou período de observação. Essa etapa foi realizada em 16 hospitais (Austrália, Japão, Reino Unido e Estados Unidos) e as crianças foram alocadas em três coortes sequenciais com base na idade no momento da triagem: 24–59 meses (coorte 1); 6–23 meses (coorte 2); e 0–5 meses (coorte 3). Participantes, cuidadores, investigadores e o patrocinador estavam cegos quanto à alocação do tratamento. O desfecho primário foi a segurança e tolerabilidade, avaliada em todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do estudo. Os desfechos secundários foram as alterações no escore Z de altura ou comprimento corporal, na VCA, e na proporção entre os segmentos superior e inferior do corpo, todos medidos da avaliação basal até a semana 52. Foram utilizados também o Questionário de Qualidade de Vida para Bebês e Crianças Pequenas (*Infant Toddler Quality of Life Questionnaire* - ITQoL), a Medida de Independência Funcional para Crianças II (*Wee Functional Independence Measure II* - WeeFIM II, versão 6.4) e as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil e de Crianças Pequenas (Terceira Edição; *Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development* - BSID-III) para avaliar

as mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde e na independência funcional. Este ensaio foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o código NCT03583697.

Savarirayan et al. (2020)²¹ descreveram os resultados do estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico (estudo 111-301; NCT03197766), que comparou a administração subcutânea diária de vosoritida, na dose de 15,0 µg/kg, com placebo em crianças com acondroplasia confirmadas com teste genético cujas epífises estavam abertas. O critério de elegibilidade foram crianças entre 5 e menos de 18 anos, que haviam completado pelo menos seis meses de um estudo de monitoramento do crescimento pré-tratamento e eram ambulatoriais. Foram excluídos pacientes com evidência radiográfica de fechamento das placas de crescimento, cirurgia óssea planejada, apneia do sono grave não tratada e outras condições médicas ou tratamentos conhecidos por afetar o crescimento. Esse ensaio foi realizado em hospitais de 24 centros de pesquisa em sete países (Austrália, Alemanha, Japão, Espanha, Turquia, Estados Unidos e Reino Unido). Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber vosoritida (n=60) ou placebo (n=61) durante o período de tratamento de 52 semanas, administrado por injeções subcutâneas diárias em domicílio, por cuidadores treinados. Avaliações clínicas completas eram realizadas em cada visita, incluindo sinais vitais e medidas antropométricas. O desfecho primário de eficácia do estudo foi VCA em 52 semanas. Entre os desfechos de interesse avaliados no estudo e descritos na publicação estão: alteração em relação ao valor basal no escore Z de altura e na proporção entre os segmentos superior e inferior do corpo e segurança.

Savarirayan et al. (2021)²⁵ publicaram os resultados da extensão aberta do estudo de fase 3 (111-301), para apresentar a eficácia e a segurança da vosoritida aos dois anos de tratamento. Após a conclusão do estudo controlado por placebo, 119 crianças (n = 58 do grupo vosoritida e n = 61 do grupo placebo) foram incluídas no estudo de extensão, no qual todos os participantes receberam vosoritida na dose de 15,0 µg/kg/dia. Essa publicação apresenta os dados de 2 anos de tratamento para as crianças inicialmente randomizadas para vosoritida e 1 ano de tratamento para as crianças que migraram do placebo. No momento da análise, havia medidas de altura para 44/58 (vosoritida original) e 47/61 (inicialmente placebo). Os autores atribuem as perdas à pandemia de Covid-19. Foram descritos na publicação os resultados para os desfechos: VCA, alteração em relação ao valor basal no escore Z de altura e na proporção entre os segmentos superior e inferior do corpo e segurança.

Savarirayan et al. (2025)²⁶ descreve os resultados da extensão de mais de 4 anos de acompanhamento do estudo de fase 3. Foram descritos os resultados para os desfechos: VCA, alteração em relação ao valor basal no escore Z de altura e na proporção entre os segmentos superior e inferior do corpo e segurança. As comparações de crescimento utilizaram dois controles externos complementares. O estudo CLARITY, uma coorte retrospectiva de história natural de crianças com acondroplasia não tratadas, foi usado para avaliar o benefício incremental da vosoritida em relação ao curso esperado da doença. Paralelamente, os escores Z também foram referenciados às curvas CDC, permitindo estimar o grau de aproximação ao padrão de estatura média. Essa combinação permitiu interpretar o efeito do tratamento tanto em comparação à história natural quanto ao crescimento típico da população geral.

Por fim, Savarirayan et al. (2024b)²⁷ publicaram a avaliação do impacto do tratamento com vosoritida na qualidade de vida das crianças com acondroplasia, a partir dos resultados da extensão de mais de 4 anos do estudo de fase 3. Neste estudo foi utilizado o instrumento *Quality of Life of Short Stature Youth* (QoLISSY) para avaliar a Qualidade de Vida

Relacionado à Saúde (HRQoL). Foram aplicadas as versões para relato de cuidadores (a partir dos 4 anos de idade) e para autorrelato (a partir dos 8 anos), e incluiu três domínios centrais (físico, social e emocional), e cinco domínios adicionais (enfrentamento, crenças, tratamento, expectativas futuras e efeitos nos pais). As crianças e/ou seus cuidadores completaram o QoLISSY na linha de base e a cada seis meses. Na linha de base, apenas a versão para cuidadores foi administrada a todos os participantes.

Quadro 4. Características dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	Delineamento	Vosoritida (dose)	Grupo vosoritida	Idade vosoritida	Grupo comparador	Idade comparador	Desfechos reportados no estudo
Savarirayan e colaboradores (2019) ²⁴	Estudo de fase 2, aberto, com coorte sequencial (24 meses) + extensão (42 meses)	Coorte 1: 2,5 µg/kg, Coorte 2: 7,5 µg/kg, Coorte 3: 15,0 µg/kg, Coorte 4: 30,0 µg/kg,	Coorte 1: n=8 (3 M, 5 F) Coorte 2: n=8 (5 M, 3 F) Coorte 3: n=10 (4 M, 6 F) Coorte 4: n=9 (4 M, 5 F) n=35 (16 M, 19 F)	Coorte 1: 7,3 ± 1,6 anos Coorte 2: 8,3 ± 2,2 anos Coorte 3: 8,0 ± 1,6 anos Coorte 4: 6,9 ± 1,2 anos Geral: 7,6 ± 1,7 anos Faixa etária: 5-11 anos	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	-	Evento adverso, evento adverso grave, VCA (cm/ano), escore Z de altura e proporcionalidade dos segmentos corporais
Savarirayan e colaboradores (2024a) ²³	Estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado (52 semanas)	30,0 µg/kg para lactentes de 0–23 meses 15,0 µg/kg para crianças de 24–59 meses	n=32 (17 M, 15 F) n para 24 a 59 meses: 15 (7 M, 8 F)	Coorte 1: 24–59 meses, Coorte 2: 6–23 meses, Coorte 3: 0–5 meses	Placebo n=32 (13 M, 19 F) n para 24 a 59 meses: 16 (7 M, 9 F)	Menor de 5 anos	VCA (cm/ano), escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, evento adverso e evento adverso grave e tolerabilidade,
Savarirayan e colaboradores (2020) ²¹	Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego (52 semanas)	15,0 µg/kg	n=60 (31 M, 29 F)	5-18 anos	Placebo n=61 (35 M, 28 F)	5-18 anos	VCA (cm/ano), escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, evento adverso, evento adverso grave e tolerabilidade
Savarirayan e colaboradores (2021) ²⁵	Estudo de fase 3, open label (2 anos)	15,0 µg/kg	n=44 (vosoritida original) n=47 (inicialmente placebo)	Iniciaram no estudo de fase 3 entre 5-18 anos	Sem comparador	-	VCA (cm/ano), escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, evento adverso, e evento adverso grave
Savarirayan e colaboradores (2025) ²⁶	Estudo de fase 3, open label (>4,5 anos)	15,0 µg/kg	n=111	Iniciaram no estudo de fase 3 entre 5-18 anos	Sem comparador (comparador externo que variam conforme desfecho: estudo CLARITY, curvas de crescimento CDC e estudo observacional 111-901 + braço placebo do estudo 111-301)	-	Evento adverso, evento adverso grave, tolerabilidade, VCA (cm/ano), escore Z de altura e proporcionalidade dos segmentos corporais

Savarirayan e colaboradores (2024b)2024 ²⁷	Estudo de fase 3, open label (4,5 anos)	15,0 µg/kg	n=119	Iniciaram no estudo de fase 3 entre 5-18 anos	Sem comparador	-	Qualidade de Vida de Jovens com Baixa Estatura (QoLISSY)
---	---	------------	-------	---	----------------	---	--

Fonte: elaboração própria. VCA- velocidade de crescimento anual

Foram localizados resultados para todos os desfechos primários definidos na PICOS: VCA, Proporcionalidade corporal e mudança no escore Z de altura. Entre os desfechos secundários, foram encontrados estudos que apresentaram resultados de qualidade de vida e segurança. O desfecho redução da necessidade de cirurgia corretiva não foi abordado em nenhum dos estudos incluídos. Da mesma forma, nenhum estudo considerou a mortalidade como desfecho específico. As informações relacionadas a óbitos serão apresentadas no contexto do desfecho de segurança.

6.2. Efeitos desejáveis

6.2.1. Velocidade de crescimento anual

Faixa etária de ≥ 2 anos

Savarirayan et al. (2024a)²³ apresentou os únicos dados de ensaios clínicos que incluem crianças de 2 a 4 anos, uma vez que os demais incluem apenas crianças ≥ 5 anos. Considerando a amostra total do estudo (0 a 59 meses), o grupo vosoritida apresentou um ganho na VCA de 0,78 cm/ano (IC 95% 0,02 a 1,54) em relação ao grupo placebo. Considerando os participantes com 24-59 meses, a diferença na média dos mínimos quadrados entre intervenção e placebo foi de 1,10 cm/ano (IC 95% 0,13 a 2,07).

Faixa etária ≥ 5 anos

No estudo de fase 2 (escalonamento e extensão), Savarirayan et al. (2019)²⁴ demonstraram, aos 6 meses de tratamento, aumentos na VCA em relação a linha de base na Coorte que recebeu 15,0 µg/kg de 2,01 cm/ano (IC 95%: 0,58-3,44). Entre os pacientes que receberam 15 µg/kg, a velocidade média entre 30 e 42 meses foi de 5,51 cm/ano, correspondendo a um aumento de +1,46 cm/ano em relação ao basal (IC 95% –0,15 a 3,07). A idade óssea progrediu normalmente em todas as coortes até os 36 meses e durante o estudo de extensão.

Na faixa etária maior que 5 anos, Savarirayan et al. publicaram 3 estudos de seguimento da fase 3 com acompanhamento da VCA (2020²¹, 2021²⁵ e 2025²⁶). Savarirayan et al. (2020)²¹, no estudo de fase 3 com 52 semanas de tratamento, registraram aumento na VCA nos pacientes tratados com vosoritida de 1,57 cm/ano (IC 95%: 1,22–1,93, com um valor p bicaudal <0,0001) em comparação com o placebo. Referente aos subgrupos avaliados (sexo, idade, estágio de Tanner, estratos [combinação de sexo + Tanner], categoria de escore Z de altura e categoria de velocidade de crescimento anualizada), os resultados das análises também apresentaram mudança em relação à linha de base na VCA e todas as estimativas da diferença média entre os grupos de tratamento favoreceram a vosoritida com todos os intervalos de confiança de 95% sobrepostos.

Em seguimento ao estudo de fase 3, Savarirayan et al. (2021)²⁵, extensão até 104 semanas, foi publicado o registro do aumento da VCA nos participantes tratados com vosoritida desde o início do estudo. As crianças tratadas com vosoritida aumentaram de 5,39 (DP 1,87) cm/ano após 52 semanas de tratamento para 5,52 (DP 1,77) cm/ano ao final de

104 semanas. No entanto, nos participantes que inicialmente receberam placebo e migraram para o tratamento com vosoritida no estudo de extensão, a VCA evoluiu de 3,81 (DP 1,31) cm/ano na semana 52 para 5,43 (DP 2,03) cm/ano após um ano de uso da medicação (semana 104). Esse resultado dos participantes que migraram para o tratamento com vosoritida se assemelhou ao efeito inicial observado no braço vosoritida no início do tratamento do estudo randomizado. As análises de sensibilidade, com imputação dos dados faltantes, produziram estimativas consistentes com aquelas derivadas apenas dos dados observados. Isso sugere a estabilidade dos resultados, mas não elimina limitações importantes, como perdas decorrentes da pandemia e a ausência de controle a partir da randomização inicial.

Em outro estudo de seguimento de longo prazo de Savarirayan et al. (2025)²⁶ descreveram que a VCA das crianças tratadas com vosoritida aproxima-se da de crianças de estatura média (dados do CDC) antes da puberdade, sendo consistentemente superior à da população com acondroplasia não tratada (estudo CLARITY). Até os 15 anos, o crescimento anual tratado foi significativamente maior que o não tratado (exceto para meninas de 5 anos). À medida que o crescimento diminui com a idade, a diferença entre os grupos tratado e não tratado diminui e os valores de p deixam de ser <0,05. As análises aos 6 e 12 meses mostram uma correlação negativa forte entre a velocidade de crescimento basal e o ganho após o tratamento ($r = -0,68$ e $r = -0,70$; $p < 0,0001$). Isso significa que crianças que crescem menos antes do tratamento tendem a apresentar os maiores ganhos após iniciar vosoritida. Independentemente da velocidade de crescimento anualizada basal, seja $\leq 3,5$ cm/ano, $>3,5$ a $\leq 4,5$ cm/ano ou $>4,5$ cm/ano, todas as crianças tratadas com vosoritida no estudo de extensão convergiram, após um ano de tratamento contínuo, para uma velocidade anualizada semelhante, variando entre 5,41 e 5,82 cm/ano, o que indica um padrão de resposta consistente entre as diferentes coortes basais. O estudo estimou, para cada idade entre 6 e 16 anos, a diferença anual na velocidade de crescimento entre crianças tratadas e não tratadas. A média dessas diferenças foi de $1,84 \pm 0,38$ cm/ano em meninos e $1,44 \pm 0,63$ cm/ano em meninas. Isso representaria um ganho adicional estimado em altura de 20 cm para meninos e 16 cm para meninas ao longo do período de 11 anos em comparação com a acondroplasia não tratada.

De modo geral, o único estudo que inclui crianças de 2 a 4 anos apresenta os resultados sugerem evidência estatística de benefício da vosoritida no subgrupo que inclui pacientes acima de 2 anos. Assim, há um sinal de benefício, mas sustentado por uma base pouco robusta. Para a população com ≥ 5 anos, os dados são coerentes ao longo de diferentes desenhos (fase 2, fase 3 e extensões), indicando a possibilidade de benefícios clínicos a longo prazo, com valor maior especialmente para crianças com crescimento mais lento inicialmente. Ainda assim, é importante reconhecer que as extensões não controladas reduzem a capacidade de estabelecer inferência causal nos acompanhamentos mais prolongados, que as populações estudadas são pequenas e sofreram perdas relevantes durante a pandemia e que as comparações externas e não randomizadas permanecem suscetíveis a vieses de confusão.

6.2.2. Escore Z de altura

Faixa etária ≥ 2 anos

Savarirayan et al. (2024a)²³ apresentou os únicos dados que incluem crianças de 2 a 5 anos incompletos, uma vez que os demais incluem apenas crianças ≥ 5 anos. Considerando a amostra total do estudo (0 a 59 meses), mostraram, ao final de 52 semanas, um ganho médio ajustado em mínimos quadrados de 0,25 (IC 95% -0,02 a 0,53) na mudança do

escore Z de altura do grupo vosoritida em relação ao grupo placebo. Para a população de 2 a 4 anos, essa diferença foi de 0,33 (IC 95% 0,00 a 0,67)

Faixa etária ≥5 anos

No estudo de fase 2, Savarirayan et al. (2019)²⁴ observou-se aumentos nos escore Z de altura dependentes da dose nos pacientes que receberam até 15,0 µg/kg durante 6 meses; aqueles que receberam a dose de 30,0 µg/kg apresentaram um aumento semelhante ao observado com a dose de 15,0 µg/kg. Na coorte que recebeu 15,0 µg/kg, o tratamento com vosoritida resultou em aumento médio dos escores-Z de altura até os 42 meses em relação ao valor basal de $1,03 \pm 0,57$.

No estudo de fase 3, Savarirayan et al. (2020)²¹ demonstraram diferença média dos mínimos quadrados entre vosoritida e placebo na 52ª semana de +0,28 a favor da vosoritida (IC 95%: 0,17–0,39), demonstrando um efeito estatisticamente significativo em favor da vosoritida ($p < 0,0001$). Os resultados das análises de subgrupos mostraram que todas as estimativas da diferença média entre os grupos de tratamento foram maiores ou iguais a zero, e os intervalos de confiança de 95% foram sobrepostos.

Savarirayan et al. (2021)²⁵, no estudo de extensão da fase 3 (104 semanas), demonstraram alteração na estatura semelhante no primeiro ano de tratamento, 1,73 cm, e no segundo ano de tratamento, 1,79 cm, ao comparar diretamente o grupo tratado com o grupo não tratado (considerando o período placebo e um ano adicional do estudo observacional anterior ao início do estudo randomizado controlado). O ganho adicional de estatura ao longo do período de tratamento de dois anos foi de 3,52 cm a mais do que nas crianças não tratadas, uma diferença estimada de 3,34 cm (IC 95%: 2,76–3,93). A diferença média dos mínimos quadrados no escore Z de altura foi de +0,44 (IC 95%: 0,25 a 0,63).

No estudo de fase 3 de longo prazo, Savarirayan et al. (2025)²⁶, o tratamento com vosoritida resultou em melhora sustentada no escore Z de altura, tanto quando calculado em relação à população com acondroplasia não tratada (CLARITY) quanto quando referenciado às curvas de estatura média (CDC). Observou-se um aumento progressivo ao longo de até 4,5 anos, com mudança média de 0,89 DP aos 3 anos e 1,28 DP aos 4,5 anos quando referenciado ao CLARITY. As análises baseadas nas curvas CDC mostraram melhora semelhante em direção à estatura média, embora com valores absolutos menores (0,59 DP aos 3 anos e 0,91 DP aos 4,5 anos), refletindo a diferença entre os padrões de referência. Análises transversais realizadas aos 3 anos, comparando diretamente participantes tratados com vosoritida e controles externos não tratados da mesma faixa etária, mostraram um ganho médio de 5,75 cm (IC95%: 4,93 a 6,57; $p < 0,0001$). Também foi observado um aumento significativo no escore Z de altura em relação à estatura média, de 0,82 DP (IC95%: 0,68 a 0,95; $p < 0,0001$), sugerindo que o crescimento adicional refletiu um efeito terapêutico do vosoritida, e não apenas a progressão natural do crescimento.

Da mesma forma que para VCA, há sinal de benefício, mas sustentado por evidência limitada para 2–4 anos. Para crianças ≥5 anos, o conjunto de evidências sugere um benefício consistente e sustentado da vosoritida sobre o escore Z de altura. Os resultados convergem para um aumento progressivo ao longo do tempo, sugerindo um efeito terapêutico além do crescimento esperado na acondroplasia. No entanto, a magnitude desse efeito deve ser interpretada com cautela devido às limitações do estudo.

6.2.3. Crescimento proporcional dos segmentos corporais

Faixa etária ≥ 2 anos

Savarirayan et al. (2024a)²³, no ECR de fase 2, também mostraram uma diferença média ajustada entre os grupos vosoritida e placebo de $-0,07$ (IC 95% $-0,17$ a $0,04$), da linha de base até a semana 52, na análise para todas as idades incluídas no estudo. Para a população de 2 a 4 anos, a diferença foi de $-0,06$ (IC 95% $-0,20$ a $0,09$). Não foram evidenciados crescimento esquelético desproporcional, aceleração da idade óssea ou morfologia óssea anormal nos participantes tratados com vosoritida.

Faixa etária ≥ 5 anos

Savarirayan et al. (2019)²⁴, no estudo fase 2, demonstraram crescimento proporcional entre os segmentos do corpo superior e inferior até o mês 42 para os pacientes que fizeram uso de $15,0 \mu\text{g/kg}$ do medicamento. Não houve alterações clinicamente relevantes na proporção entre os segmentos corporais.

No estudo de fase 3, Savarirayan et al. (2020)²¹ registraram diferença média dos mínimos quadrados na mudança entre vosoritida e placebo na semana 52 de $-0,01$ (IC 95%: $-0,05$ - $0,02$), sem significância estatística ($p = 0,51$). Os autores relatam também que as mudanças em relação à linha de base nas proporções corporais dos membros, incluindo membros inferiores, superiores e envergadura do braço, também não mostraram diferença.

Em Savarirayan et al. (2021)²⁵ a análise ajustada mostrou uma diferença média dos mínimos quadrados de $-0,05$ (IC 95%: $-0,09$ a $-0,01$) na semana 104, considerando como grupo não tratado dados do período placebo e um ano adicional do estudo observacional anterior ao início do estudo randomizado controlado. Como valores negativos representam melhora na proporcionalidade (redução da desproporção típica da acondroplasia), esse achado sugere que o tratamento está associado a uma ligeira melhora proporcional do crescimento dos segmentos corporais quando comparado ao grupo não tratado.

No estudo de seguimento da fase 3 a longo prazo, Savarirayan et al. (2025)²⁶ demonstraram que as médias (DP) da razão entre o segmento superior e inferior do corpo aos 3 anos de tratamento, para cada um dos três grupos etários na linha de base (≥ 5 a < 8 , ≥ 8 a < 11 , e ≥ 11 anos), foram de $-0,15$ (DP 0,11; IC 95% $-0,18$ a $-0,11$), $-0,08$ (DP 0,10; IC 95% $-0,12$ a $-0,05$) e $-0,06$ (DP 0,11; IC 95% $-0,10$ a $-0,01$), respectivamente. Aos 4,5 anos, as médias das mudanças em relação à linha de base foram de $-0,18$ (DP 0,16; IC 95% $-0,26$ a $-0,10$), $-0,08$ (DP 0,31; IC 95% $-0,30$ a $-0,14$) e $-0,03$ (DP 0,12; IC 95% $-0,14$ a $-0,08$), respectivamente. Análises longitudinais comparativas foram também conduzidas para avaliar a mudança na proporcionalidade do segmento corporal superior/inferior em todos os participantes, com uma avaliação aos 3 anos feita em meninas com menos de 11 anos e meninos com menos de 12 anos ($n = 48$). Essa avaliação mostrou que a diferença média dos quadrados mínimos aos 3 anos foi de $-0,09$ (IC 95%: $-0,15$ a $-0,02$) a favor da vosoritida. A mudança média dos quadrados mínimos na população tratada foi de $-0,15$ (IC 95%: $-0,19$ a $-0,11$), enquanto na população não tratada (estudo observacional 111-901 e do braço placebo do estudo 111-301) foi de $-0,06$ (IC 95%: $-0,11$ a $-0,01$).

Para crianças de 2 a 4 anos, não há evidência robusta de melhora ou piora relevante na proporcionalidade. No conjunto, os dados sugerem que a vosoritida, em crianças ≥ 5 anos, mantém a proporcionalidade do crescimento e pode

promover uma melhora leve da desproporção ao longo do tempo, sem evidência de dano estrutural. Contudo, o tamanho do efeito sobre proporcionalidade é pequeno e sua interpretação deve considerar as limitações metodológicas dos estudos de seguimento.

6.2.4. Qualidade de vida

Faixa etária ≥ 2 anos

No ECR de fase 2, o tratamento com vosoritida não levou a diferenças significativas em relação ao tratamento com o placebo referente à qualidade de vida relacionada à saúde da linha de base até a semana 52 (Savarirayan et al., 2024a)²³.

Faixa etária ≥ 5 anos

No estudo de fase 3, Savarirayan et al. (2020)²¹ não observaram diferença clinicamente significativa na mudança em relação à linha de base entre os grupos placebo e vosoritida em qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelos instrumentos PedsQL e QoLISSY, ou na independência funcional, avaliada pela *Functional Independence Measure* para crianças (WeeFIM), após a conclusão do período de 52 semanas do estudo.

Já no estudo de seguimento da fase 3 a longo prazo, Savarirayan et al. (2024b)²⁷ analisaram a avaliação da qualidade de vida dos participantes (n=119) após uma média ($\pm$ DP) de $4 \pm 0,78$ anos de tratamento. Após 3 anos de tratamento, a análise das respostas do QoLISSY indicou uma média ($\pm$ DP) de aumento na qualidade de vida global a partir do relato dos cuidadores de $3,25 \pm 15,48$ e do autorrelato das crianças de $5,43 \pm 17,74$. O domínio físico, que apresentou o maior impacto, mostrou média ($\pm$ DP) de melhora de $5,99 \pm 19,41$ no relato dos cuidadores e de $6,32 \pm 20,15$ no relato das crianças, sendo ainda mais evidentes no subgrupo com ganho de estatura significativo (≥ 1 DP no escore Z), com aumentos de $11,36 \pm 19,51$ e $8,48 \pm 21,83$, respectivamente. No domínio social, também houve aumento, sendo de $2,85 \pm 18,29$ para os cuidadores e $6,76 \pm 22,64$ para as crianças, alcançando $5,84 \pm 15,45$ e $9,79 \pm 22,80$ no subgrupo com maior ganho de altura. Entre as crianças que apresentaram melhora na proporcionalidade corporal, definida por redução superior a 0,2 na razão tronco-pernas, observaram-se ganhos percebidos principalmente pelos cuidadores. No domínio social, os cuidadores relataram uma leve melhora, com aumento médio de 1,88 pontos, enquanto as próprias crianças não perceberam benefício, apresentando variação média negativa de $-0,77$ pontos. No domínio físico, foram descritos ganhos médios de 12,67 pontos segundo os cuidadores e 10,71 pontos nas avaliações autorrelatadas. Ainda assim, esses achados devem ser interpretados com cautela, pois derivam de amostras pequenas. Outros domínios do QoLISSY não mostraram tendências claras ou consistentes.

De modo geral, os dados de qualidade de vida são limitados e não foram identificados ganhos nos seguimentos mais curtos. Há uma sugestão que, após 3 anos, o impacto do tratamento sobre qualidade de vida seja mais evidente, impulsionados pelos ganhos nos aspectos físicos e de participação social, sobretudo entre os respondedores clínicos.

6.3 Efeitos indesejáveis

6.3.1. Eventos adversos (EAs)

Cinco publicações de Savarirayan et al. (2019-2025)²⁴ descreveram resultados de segurança para a faixa etária maior que 5 anos.

No estudo de fase 2, Savarirayan et al. (2019)²⁴, todos os participantes apresentaram algum evento adverso (EA) (35/35, 100%), sendo os de maiores frequências na dose de 15 µg/kg: reação (77%) e eritema (64%) no local da aplicação, pirexia (59%), nasofaringite (55%), tosse (45%) e infecção do trato respiratório superior (45%). No entanto, todas as reações no local da injeção foram leves (grau 1). Respostas de anticorpos antidroga foram observadas em 14 pacientes (40%); desses, metade apresentou títulos transitórios e metade manteve os títulos até o final do estudo. Anticorpos neutralizantes foram detectados em 2 pacientes, cada um em uma única avaliação. Não houve associação entre presença de anticorpos e maior frequência ou gravidade de reações de hipersensibilidade ou eventos no local da injeção. As alterações na pressão arterial e a frequência cardíaca foram leves, transitórias e assintomáticas, com exceção de um episódio hipotensivo sintomático, autolimitado, ocorrido na coorte 1. Nenhuma alteração levou à suspensão do tratamento. Dentre os eventos adversos graves (EAGs) apresentados para todas as doses (n=4, 11%), incluíram apneia obstrutiva do sono grau 3, hipertrofia das amígdalas grau 1, cisto tireoglossos grau 3 e siringomielia (syrinx) grau 3. Não foram observados eventos sugestivos de crescimento esquelético desproporcional, efeitos cardiovasculares clinicamente significativos, reações de hipersensibilidade grau ≥ 3 ou quadros compatíveis com anafilaxia segundo critérios NIAID/FAAN.

Em Savarirayan et al. (2024a)²³, também um estudo de fase 2, dois participantes deixaram o estudo: um do grupo vosoritida (< 6 meses) devido a óbito inicialmente reportado como síndrome da morte súbita, mas posteriormente esclarecido como decorrente de morbidades subjacentes significativas; e um do grupo placebo (coorte 2), devido à retirada voluntária. Durante o estudo, todos os participantes relataram ao menos um evento adverso, predominando reações leves e transitórias no local da injeção. O grupo vosoritida apresentou maior número absoluto de EAs, reflexo principalmente dessas reações locais. EAGs foram menos frequentes no grupo vosoritida (n=3 pacientes; 7%; redução da saturação de oxigênio, bronquiolite por vírus sincicial respiratório e síndrome da morte súbita infantil e pneumonia) do que no placebo (n=6 pacientes; 19%; epilepsia *petit mal*, autismo, gastroenterite, vômitos e infecção por vírus parainfluenza, insuficiência respiratória e fratura de crânio e otite média). Entre os eventos de interesse especial, fraturas ocorreram em proporções semelhantes entre os grupos, e episódios de apneia obstrutiva do sono (n=3) não resultaram em piora nos índices de sono. Não foram observadas reações de hipersensibilidade grau ≥ 3 , e as alterações cardiovasculares pós-dose foram leves, transitórias e majoritariamente assintomáticas, com ocorrência semelhante ou maior no grupo placebo. Cerca de 19% (n=8) das crianças tratadas desenvolveram anticorpos antidroga, todos sem capacidade neutralizante e sem impacto identificado na segurança, eficácia ou farmacocinética.

Savarirayan et al. (2020)²¹ relataram que a maioria dos EAs emergentes do tratamento foi leve e não houve outros relatos relacionados à segurança durante as 52 semanas de seguimento. As reações no local da injeção foram os eventos mais frequentemente registrados tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo, sendo todas não graves e transitórias. Alterações transitórias da pressão arterial ocorreram em proporções semelhantes nos grupos vosoritida e

placebo, quase sempre de forma assintomática. Um episódio de hipotensão sintomática foi relatado no grupo vosoritida, relacionado a um movimento súbito e resolvido espontaneamente, sem necessidade de intervenção. Quanto aos EAGs, nove eventos foram relatados em sete pacientes: quatro pacientes no grupo placebo apresentaram apendicite grau 3, hipertrofia adenoide grau 3, dispneia grau 2, aumento da pressão intracraniana grau 3 e compressão da medula espinhal grau 3; e três pacientes no grupo vosoritida apresentaram influenza grau 3, fratura do rádio grau 3, hipertrofia adenoide grau 2 e síndrome da apneia do sono grau 3. Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento e não houve óbitos. Também não foram observados EAs relacionados ao crescimento esquelético desproporcional. Quanto à imunogenicidade, 42% (n=25) dos pacientes apresentaram anticorpos antidroga totais ao longo do estudo, porém nenhum anticorpo neutralizante foi detectado. A presença de anticorpos não se associou à eficácia (velocidade de crescimento), nem ao aumento de hipersensibilidade ou reações locais.

No estudo de seguimento de 104 semanas, Savarirayan et al. (2021)²⁵ não registraram novos EAs relacionados à vosoritida durante o período de dois anos de tratamento. A maioria dos EAs foi leve e transitória, predominando reações no local da injeção, e nenhum EAGs foi atribuído ao medicamento.

No estudo de seguimento da fase 3 de longo prazo, Savarirayan et al. (2025)²⁶, o EA mais comum foi a nasofaringite (0,3 eventos por pessoa/ano). No entanto, nenhuma sequela de longo prazo foi observada relacionada às injeções diárias. EAGs ocorreram em 22 participantes (18,5%) e foram geralmente atribuídos à condição de base e não houve óbito durante o monitoramento do tratamento. No entanto, convém ressaltar que nessa etapa do estudo, um participante (0,8%) descontinuou o uso da vosoritida devido a um EAG relacionado ao tratamento (cifoesciose cervicotorácica não resolvida), outro desenvolveu caso de *geno varo* relacionado ao tratamento, atribuído ao crescimento e ao dano articular subjacente decorrente da acondroplasia e sete (5,9%) sofreram fraturas traumáticas, porém continuaram o tratamento com vosoritida durante o processo de recuperação, sem complicações.

O conjunto de evidências disponíveis sugere que a vosoritida apresenta um perfil de segurança globalmente aceitável em crianças com acondroplasia, com EAs em sua maioria leves e esperados para um fármaco biológico injetável. Há, contudo, incertezas residuais em longo prazo, especialmente no que se refere a eventos ortopédicos e à imunogenicidade cumulativa.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos encontrados com o tratamento com vosoritida em crianças com acondroplasia cujas epífises encontravam-se abertas sugerem efeito favorável para os desfechos avaliados, porém acompanhados de incertezas relevantes.

Em relação aos efeitos desejáveis, os resultados para crianças ≥ 5 anos são consistentes ao longo de diferentes desenhos (fase 2, fase 3, extensões e estudo de mundo real) e apontam, de forma convergente, para a possibilidade de aumento na velocidade de crescimento anual e melhora progressiva no escore z de altura ao longo do tempo. Contudo, embora estatisticamente significativos em algumas análises, esses achados devem ser interpretados com cautela, pois derivam de estudos com amostras pequenas, seguimentos mais longos sem controle randomizado e comparadores

externos suscetíveis a vieses de confusão. A magnitude dos efeitos observados também varia entre estudos e, em alguns casos, apresenta intervalos de confiança amplos, o que reduz a precisão das estimativas. Para a faixa etária de 2 a 4 anos, a base de evidências é ainda mais limitada: existe apenas um EC que inclui esse subgrupo.

No que concerne ao crescimento proporcional, os dados disponíveis indicam ausência de piora da desproporção típica da acondroplasia e, em alguns seguimentos mais longos, sugerem pequena melhora. A qualidade de vida apresenta evidência limitada. Os estudos de curto prazo não identificaram diferenças relevantes entre vosoritida e placebo, e os achados positivos relatados em seguimentos mais prolongados derivam de amostras pequenas, sem controle e com grande variabilidade, o que dificulta estabelecer relação causal.

Quanto aos efeitos indesejáveis, o perfil de segurança observado até o momento sugere predominância de eventos adversos leves, principalmente reações locais e infecções respiratórias comuns à faixa pediátrica. Eventos adversos graves foram relatados, mas em sua maioria atribuídos à condição de base e raramente ao tratamento. Ainda assim, há incertezas importantes: a ocorrência de eventos ortopédicos potencialmente relacionados ao medicamento, embora rara, requer monitorização contínua, assim como a imunogenicidade relativamente frequente, cujos impactos em longo prazo permanecem desconhecidos.

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis caracteriza-se por sinais de potencial benefício, acompanhados de incerteza substancial, especialmente em faixas etárias mais jovens e em seguimentos prolongados. Assim, embora o conjunto de evidências sugira uma direção favorável, sua solidez é limitada, e as conclusões devem ser tomadas com prudência, reconhecendo as restrições metodológicas e a necessidade de vigilância continuada no uso clínico.

6.5 Evidências adicionais

Além dos estudos descritos, a busca na literatura recuperou um estudo que aborda o uso de vosoritida em pacientes menores de dois anos e quatro estudos de mundo real que avaliam o uso de vosoritida em pacientes com idade ≥ 2 ou ≥ 3 anos, além de uma série de casos brasileira com informações relevantes sobre hipertricrose.

O estudo de Savarirayan et al. (2024a)²³ foi o único ensaio clínico a incluir crianças de 24–59 meses, mas também a incluir coortes de pacientes de 6 a 23 meses e 0 a 5 meses. Apesar de não fazer parte do escopo PICOS, os resultados referentes a esta faixa etária serão descritos nesta seção. Tal abordagem considera a incerteza sobre o impacto real da tecnologia no tratamento da acondroplasia, a aprovação em bula para esta população, e a inclusão desta faixa etária na pergunta de pesquisa do demandante externo. O desenho desse estudo foi descrito no tópico de caracterização dos estudos incluídos.

Para a coorte de 0 a 5 meses ($n=9$ na vosoritida e $n=8$ no placebo), a diferença na média dos mínimos quadrados entre intervenção e placebo pra VCA foi de 0,79 (IC 95% $-1,08$ a $2,67$). Nesta coorte, a mudança do escore Z de altura foi de +0,23 (IC 95% $-0,45$ a $0,91$) e a alteração na proporcionalidade corporal foi de 0,03 (IC 95% $-0,27$ a $0,32$). Já a coorte de 6 a 23 meses ($n=8$ em ambos os grupos) apresentou uma diferença na média dos mínimos quadrados para VCA de 0,63 (IC 95% $-0,60$ a $1,87$). A mudança no escore Z de altura foi de +0,21 (IC 95% $-0,37$ a $0,79$) e a alteração na proporcionalidade corporal foi negativa: -0,21 (IC 95% $-0,42$ a $0,00$).

O medicamento nas coortes pediátricas mais jovens (0 a 23 meses) mostrou uma tendência a um aumento modesto e não significativo na VCA e no escore Z de altura. A coorte de 6 a 23 meses apresentou um potencial ligeiro benefício na proporcionalidade corporal. Os autores reportam uma melhora no crescimento craniofacial em participantes tratados com vosoritida na coorte de 0 a 5 meses. Este achado sugere um potencial benefício clínico de longo prazo, como a redução na necessidade de tratamentos ortodônticos corretivos e cirurgia craniofacial, frequentemente requeridos em indivíduos com acondroplasia. No entanto, estes dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que o estudo possui natureza meramente descritiva e não incorporou controle para o erro Tipo I. Consequentemente, as observações não podem ser consideradas estatisticamente definitivas para estabelecer causalidade.

O estudo de mundo real de Cormier-Daire et al. (2025)²⁸ apresentou os resultados de um programa de acesso precoce (EAP) na França ao tratamento com vosoritida na dose diária subcutânea de 15 µg/kg em crianças com 5 anos ou mais com diagnóstico genético confirmado, cujas epífises estivessem abertas. Esse estudo, foi conduzido por seis centros dentro da rede do centro de referência nacional francês para doenças ósseas constitucionais raras. Foram coletados dados de segurança e eficácia (escore Z de altura e VCA) ao longo de um período de acompanhamento de 18 meses.

Em relação aos resultados de VCA, Cormier-Dare et al. (2025)²⁸ apresentaram que, após 6 meses de tratamento, a VCA média (DP) foi de 5,9 (1,65) cm/ano para meninos, de 6,5 (2,64) cm/ano para meninas, e média geral de 6,2 (2,13) cm/ano. Após 12 meses de tratamento, a VCA média (DP) foi de 5,7 (1,72) cm/ano para meninos, de 6,3 (1,17) cm/ano para meninas, e média geral de 6,0 (1,44) cm/ano. Ao terminar o EAP, dados adicionais de altura aos 18 meses foram obtidos para 17 dos 22 participantes, coletados *post hoc* durante o tratamento rotineiro na fase comercial. Assim, a VCA média (DP) após 18 meses foi de 5,4 (1,31) cm/ano para meninos, de 6,0 (1,00) cm/ano para meninas, e média geral de 5,9 (1,10) cm/ano. Também demonstraram que a variação média do escore Z de altura entre o início do estudo e o 6º mês foi semelhante quando calculada em relação às curvas do CDC e ao padrão de história natural da acondroplasia. Entre os meninos, as mudanças foram de 0,20 (DP 0,20) para o escore Z do CDC e 0,17 (DP 0,16) para o escore Z da acondroplasia. Entre as meninas, observaram-se valores de 0,27 (DP 0,27) e 0,24 (DP 0,23), respectivamente. Na análise geral, as variações foram de 0,23 (DP 0,23) para o CDC e 0,20 (DP 0,19) para o escore Z da acondroplasia. Esses resultados mostram uma melhora modesta detectada nos dois tipos de referência ao longo dos seis primeiros meses de acompanhamento. Um total de 22 participantes completou 12 meses de tratamento no Programa de Acesso Expandido. Nesse período, o escore Z de altura do CDC aumentou, em média, 0,38 (DP 0,33), com valores semelhantes entre homens (0,33; DP 0,28) e mulheres (0,42; DP 0,37). Em relação ao padrão de acondroplasia (ACH), o escore Z também apresentou elevação aos 12 meses: 0,30 (DP 0,30) em homens, 0,46 (DP 0,21) em mulheres e 0,39 (DP 0,26) no total. Entre os 17 participantes com dados de 18 meses (5 homens e 12 mulheres), o escore Z de altura calculado pelas curvas CDC aumentou, em média, 0,40 (DP 0,30) em homens, 0,45 (DP 0,63) em mulheres e 0,44 (DP 0,55) no total. Quando calculado em relação à população com acondroplasia não tratada, o escore Z apresentou elevação de 0,35 (DP 0,28) em homens, 0,64 (DP 0,23) em mulheres e 0,56 (DP 0,27) no conjunto dos 17 participantes.

Em relação à segurança, Cormier-Dare et al. (2025)²⁸ reportaram que entre os 57 participantes tratados, um total de 21 EAs foram registrados. Todos os EAs foram leves, e a maioria consistiu em reações no local da injeção. Durante os 12 meses de acompanhamento, também não houve EAGs nem descontinuações relacionadas ao tratamento com vosoritida.

Outro estudo de mundo real é o de Sawamura et al (2025)²⁹, um estudo japonês prospectivo, aberto e de centro único. Foram incluídas crianças e adolescentes com até 15 anos, com diagnóstico clínico confirmado de acondroplasia, em uso de vosoritida (15 µg/kg para pacientes com idade maior ou igual a 2 anos) e com pelo menos 1 ano de acompanhamento. Foram excluídos aqueles que fizeram cirurgia durante o estudo, que não conseguiam realizar radiografias em posição ortostática ou que não tinham dados de velocidade de crescimento do ano anterior ao tratamento. O estudo incluiu 17 crianças (média de $7,6 \pm 2,7$ anos; intervalo: 3,0 a 12,3 anos) com acondroplasia, sendo que 13 já haviam usado hormônio do crescimento, o que limita a interpretação isolada do efeito da vosoritida. Após 1 ano de tratamento, a altura em pé aumentou $5,4 \pm 1,3$ cm (2,8–7,6), e o escore z de altura apresentou uma melhora discreta, porém estatisticamente significativa, de $+0,3 \pm 0,2$ DP (–0,2 a 0,8; $p < 0,05$). Eventos adversos relatados foram leves (ganho de peso em 1 paciente e alteração de humor pós-injeção em 1 paciente), sem descontinuações. Após 1 ano de tratamento, observaram-se mudanças significativas no alinhamento esquelético: a lordose lombar reduziu $-5,2 \pm 7,0$ graus ($p = 0,01$), e o ângulo de alinhamento mecânico (MAA) melhorou $-3,4 \pm 4,3$ graus ($p < 0,01$). Houve ainda alterações significativas em ângulo anatômico lateral proximal do fêmur (mLPFA) ($+1,7 \pm 2,8$ graus; $p < 0,01$) e ângulo distal lateral do fêmur (mLDFA) ($-2,8 \pm 3,6$ graus; $p < 0,01$), todas na direção do intervalo considerado normal. De acordo com os autores, o aumento de altura com vosoritida pode ser parcialmente atribuído à melhora do alinhamento da coluna e dos membros inferiores, bem como ao crescimento dos ossos longos propriamente dito. As limitações do estudo incluem a exclusão de crianças menores de 3 anos, impedindo a avaliação dos efeitos da vosoritida sobre a cifose toracolumbar justamente na faixa etária em que essa alteração é mais relevante; o pequeno número de participantes e a ampla variação de idade; a ausência de comparação com a progressão natural da doença, já que se trata de um estudo não randomizado e sem grupo controle; a dificuldade de isolar o efeito do medicamento devido ao uso prévio de hormônio do crescimento pela maioria das crianças; a possibilidade de distorções radiográficas decorrentes da posição corporal, mesmo com protocolo padronizado; e a impossibilidade de avaliar deformidades em Geno valgo porque não havia crianças com essa condição na amostra.

Reincke et al. (2025)³⁰ apresentaram os resultados de um estudo retrospectivo que analisou todos os pacientes com acondroplasia tratados com vosoritida por no mínimo 12 meses em um centro da Alemanha, no período de outubro de 2021 a maio de 2024. Todos os participantes receberam vosoritida em injeções subcutâneas diárias, com dose ajustada ao peso, conforme indicado na bula do medicamento. A coorte retrospectiva incluiu 34 pacientes tratados com vosoritida por pelo menos 12 meses e foi dividida por faixa etária (≥ 2 – <5 anos, ≥ 5 – <10 anos e ≥ 10 – <16 anos) e por sexo. O desfecho principal foi a VCA comparada aos valores de referência específicos para idade, sexo e acondroplasia, utilizando escores Z previamente publicados. Os desfechos secundários incluíram avaliar mudanças nos escores Z de altura, peso, razão tronco/pernas, perímetro cefálico, idade óssea, teste de caminhada de 6 minutos e qualidade de vida. As curvas do CDC foram usadas para manter comparabilidade com os ensaios clínicos. A qualidade de vida foi medida pelo KIDSCREEN-52, respondido por pacientes e cuidadores. A idade média no início da terapia foi de 7,52 anos, sendo o paciente mais jovem com 2,83 anos e o mais velho com 15,25 anos. Foram identificados 17 pacientes que haviam passado por cirurgias relacionadas à acondroplasia antes ou durante o período de observação, incluindo 5 com alongamento prévio de membros (1 deles com novo alongamento durante o estudo). Nenhum dos 34 pacientes interrompeu a terapia nos

primeiros 12 meses. Apenas um paciente descontinuou o tratamento após 15 meses devido à percepção de ausência de benefício.

A VCA foi avaliada em 31/34 pacientes. Quando comparados às referências específicas de idade, sexo e doença, os escores Z foram positivos e estatisticamente significativos em todos os grupos: média da coorte $2,13 \pm 1,26$ ($p < 0,0001$); ≥ 10 a < 16 anos: $2,30 \pm 1,23$ ($p = 0,0005$); ≥ 5 a < 10 anos: $2,14 \pm 1,32$ ($p < 0,0001$); ≥ 2 a < 5 anos: $1,77 \pm 1,36$ ($p = 0,0434$); meninas: $2,28 \pm 1,14$ ($p = 0,0001$); meninos: $2,04 \pm 1,35$ ($p = 0,0001$); cirurgias prévias: $2,67 \pm 1,38$ ($p = 0,0304$). Após 12 meses de tratamento, 29 dos 32 pacientes tiveram melhora no escore z calculado a partir das curvas específicas para acondroplasia, e 26 dos 32 apresentaram aumento no escore z calculado com base nas curvas de crescimento do CDC. O escore z médio para altura referente à acondroplasia aumentou de $0,37 \pm 1,32$ no início do tratamento para $0,89 \pm 1,37$ após 12 meses, uma variação média de $0,52 \pm 0,35$ ($p < 0,0001$). De modo semelhante, o escore z baseado nas curvas do CDC aumentou de $-4,84 \pm 1,00$ para $-4,46 \pm 1,06$, resultando em uma variação média de $0,38 \pm 0,44$ ($p < 0,0001$). Entre os pacientes com cirurgias prévias de alongamento de membros ($n = 4$), as melhoras foram menores: variação média de $0,42 \pm 0,25$ no escore z relativo à acondroplasia ($p = 0,0443$) e de $0,26 \pm 0,21$ no escore z relativo às curvas do CDC ($p = 0,0884$). Apesar disso, 3 dos 32 pacientes apresentaram uma ligeira diminuição em seu escore z relativo à acondroplasia, com uma diminuição média de $-0,06 \pm 0,03$ após 12 meses de terapia. Não foram observadas alterações significativas nas proporções corporais após 12 meses de terapia. O estudo avaliou a capacidade funcional por meio do teste de caminhada de 6 minutos, convertendo as distâncias percorridas em escores z baseados em referências de crianças sem acondroplasia. Após 12 meses de tratamento, o escore z médio melhorou de $-2,00 \pm 1,12$ para $-1,39 \pm 1,23$, uma mudança estatisticamente significativa ($p = 0,0215$). A avaliação de qualidade de vida pelo KIDSCREEN-52 mostrou resultados heterogêneos e sem mudanças consistentes ao longo de 12 meses. Os EA em 12 meses foram poucos e leves: reações no local da injeção em 12 pacientes e tontura moderada em 2.

Os resultados são limitados pelo tamanho amostral muito pequeno; pelo número limitado de pacientes mais jovens no estudo; pela análise retrospectiva, com dados faltantes (ex.: crescimento basal, adesão, estágio puberal); pela falta de grupo controle que impede inferências causais; e pelas cirurgias prévias e manejo clínico heterogêneo que podem interferir em parte dos resultados.

Por fim, o estudo retrospectivo de Rua et al. (2025)³¹ incluiu crianças de 2 a 14 anos com acondroplasia tratadas com vosoritida em um centro de Portugal por pelo menos 6 meses. O tratamento seguiu um protocolo clínico adaptado do programa francês e consistiu em injeções diárias de $15 \mu\text{g/kg}$. Os desfechos analisados foram estatura, escore Z, velocidade de crescimento e medidas de proporcionalidade corporal, além de registros de eventos adversos e adesão ao tratamento. O estudo incluiu 27 crianças com acondroplasia (12 meninas e 15 meninos). A maioria apresentava comorbidades relevantes: estenose do forame magno em 21 pacientes (com 7 cirurgias de descompressão), problemas otorrinolaringológicos em 19, apneia obstrutiva do sono em 15 (4 com ventilação não invasiva), cifose persistente em 5, Genovar em 2 e epilepsia em 2. Nenhuma criança foi excluída devido à gravidade clínica. A idade média ao iniciar vosoritida foi 7,3 anos (2,2–14,2). Todos completaram pelo menos 6 meses de tratamento; 26 completaram 12 meses, 19 completaram 18 meses, 15 completaram 24 meses e 2 chegaram a 30 meses. Entre os quatro que iniciaram o tratamento com 12 anos ou mais, três descontinuaram (um aos 18 meses e dois aos 24 meses), enquanto um permanece em tratamento com boa resposta.

Em comparação com as curvas específicas para acondroplasia, a coorte mostrou um aumento significativo no escore Z da altura de +0,38 após 12 meses ($p \leq 0,001$) e de +0,95 após 24 meses ($p \leq 0,0001$). Usando as curvas da OMS como referência da população geral, também houve melhora, embora menor: +0,21 em 12 meses ($p \leq 0,01$) e +0,56 em 24 meses ($p \leq 0,0001$). Para VCA, a média basal era de 4,25 cm/ano (IC 95%: 3,58–4,91) e subiu para 5,69 cm/ano aos 12 meses (IC 95%: 5,02–6,36; $p \leq 0,0001$). Aos 24 meses, a VCA alcançou 5,87 cm/ano (IC 95%: 5,13–6,60), representando um ganho absoluto de +1,62 cm/ano em relação ao basal ($p \leq 0,0001$). Na coorte geral, houve uma melhora significativa na variação média da razão entre os segmentos superior e inferior após 24 meses de tratamento com vosoritida (–0,10; $p \leq 0,01$). Quando analisada por sexo, observou-se uma melhora significativa em meninos no 24º mês (–0,11; $p \leq 0,05$), enquanto nenhuma melhora significativa foi observada em meninas. Dezoito (67%) pacientes tiveram EAs, quase todos leves, principalmente no local da injeção. Hipertricose ocorreu em 4 crianças, sem necessidade de interromper o tratamento. Não houve EAGs relacionados ao tratamento. Durante o estudo, houve 29 doses perdidas de vosoritida, distribuídas entre 9 pacientes (média de 0,71 dose/paciente/ano). Um desses pacientes respondeu por 10 das 29 doses. Nenhuma descontinuação ocorreu por EA ao medicamento. As limitações do estudo são, principalmente, inerentes ao desenho do estudo e ao tamanho amostral reduzido. Os estudos de mundo real constituem-se em evidências que corroboram com os resultados observados nos demais estudos, especialmente ao fornecer dados adicionais para crianças entre 2 e 4 anos. Esses estudos também ampliam a compreensão do impacto clínico da vosoritida ao documentar mudanças funcionais e estruturais, apesar das limitações metodológicas.

Além dos estudos de mundo real, outro estudo relevante é a série de casos ³² que identifica hipertricose em pacientes brasileiros, não relatada em ensaios clínicos, que identificou hipertricose em 11 dos 18 pacientes avaliados. Nenhum dos pacientes apresentou sinais de virilização, idade óssea avançada ou níveis elevados de andrógenos. A hipertricose resolveu-se após a interrupção do tratamento.

6.6 Avaliação da Certeza da Evidência

A classificação da certeza da evidência foi feita por desfecho, delineamento e tempo de acompanhamento, conforme apresentado no Quadro 5 abaixo. O quadro completo conforme a metodologia GRADE encontra-se no **Apêndice 1**.

A avaliação global dos ensaios e extensões de vosoritida mostrou gradação decrescente de confiança conforme o delineamento se afastou do estudo pivotal controlado. Enquanto o estudo de fase 3 apresentou certeza moderada para dois dos três desfechos de eficácia, os estudos de extensão, os ensaios de fase 2 e os estudos do mundo real apresentaram certeza baixa ou muito baixa para esses desfechos. Quanto aos desfechos de segurança, a confiança foi baixa e muito baixa para todos os estudos. Os rebaixamentos derivaram de risco de viés, inconsistência (heterogeneidade clínica), evidência indireta (idade ≥ 5 anos, fora da PICOS que é a partir de 2 anos), imprecisão dos intervalos de confiança e viés de publicação.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência.

Certeza da evidência a partir do ensaio clínico de braço único (fase 2, seguimento: 42 meses)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Escore Z de altura	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Eventos adversos graves	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico entre vosoritida versus placebo (fase 2, seguimento: 52 semanas)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Escore Z de altura	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Crescimento proporcional dos segmentos corporais	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico entre vosoritida versus placebo (fase 3, seguimento: 52 semanas)	
Desfecho	Classificação
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Escore Z de altura	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Crescimento proporcional dos segmentos corporais	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 2 anos)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Escore Z de altura	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Crescimento proporcional dos segmentos corporais	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 4,5/6 anos)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Escore Z de altura	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Crescimento proporcional dos segmentos corporais	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida (QoLISSY)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Certeza da evidência a partir dos estudos de mundo real (seguimento: 12 meses)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Escore Z de altura	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaborada pelo NATS

6.7 Análise Crítica da demanda externa

A busca conduzida pelo demandante externo em 12 de novembro de 2024, posteriormente atualizada em 16 de agosto de 2025, abrangeu as bases PubMed, Embase e Cochrane Library, contemplando os desenhos de estudo previamente definidos: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos de fase II e/ou III e estudos de vida real. Foram considerados desfechos de eficácia (mudança na altura, velocidade de crescimento, razão segmento superior/inferior ou outras proporções corporais, escore z de altura e altura adulta final), segurança (eventos adversos, descontinuações e óbitos) e qualidade de vida relacionada à saúde. A estratégia de busca identificou 10 publicações elegíveis para a análise, distribuídas da seguinte forma: 4 publicações referentes ao estudo de fase III 111-301/302, 1 publicação do estudo de fase II 111-202, 1 publicação do estudo de fase II 111-206, 1 estudo observacional prospectivo e 3 estudos de vida real. Dos estudos incluídos pelo demandante, todos foram descritos pelo NATS.

Na avaliação da certeza da evidência pelo demandante externo, apenas o estudo de fase 3 foi utilizado para avaliar os desfechos de altura (escore z e VCA), atribuída alta confiança. Nos demais desfechos, para os quais foram incluídos os estudos de fase 2, a qualidade da evidência foi classificada como baixa. A classificação de alta certeza para os desfechos

de altura não é justificável apenas pelo fato de derivarem de um ECR. O estudo de fase 3 não contempla todas as faixas etárias definidas na PICO do NATS (≥ 2 anos) nem as previstas pelo demandante (≥ 6 meses), o que reduz a confiança na generalização dos efeitos para todo o público-alvo.

Além das referências declaradas como incluídos, o demandante apresentou um resumo de congresso, publicado em 2021 e que trata do estudo de extensão da fase 2, com seguimento de até 60 meses. Os resultados apontam que a vosoritida foi bem tolerada, com EAs majoritariamente leves e nenhum EAG relacionado ao tratamento. A velocidade de crescimento anualizada (VCA) aumentou de $3,75 \pm 1,28$ cm/ano na linha de base para $5,00 \pm 0,88$ cm/ano, correspondente a um incremento de $+1,35 \pm 1,07$ cm/ano. O escore z de altura melhorou de $-5,12 \pm 1,00$ para $-4,31 \pm 1,28$, um ganho médio de $+0,78 \pm 0,70$ DP. A proporcionalidade corporal foi mantida, com redução da razão segmento superior/inferior de $1,99 \pm 0,19$ para $1,88 \pm 0,20$ (mudança de $-0,14 \pm 0,11$). No entanto, conforme descrito por Savarirayan et al. (2024a)²³, as análises do estudo de fase 2 são exclusivamente descritivas e não incluem controle para erro tipo I, de modo que os resultados devem ser interpretados como exploratórios, sem possibilidade de inferir efeitos causais ou conclusões estatísticas robustas.

Da mesma forma, apesar de não o listar entre as referências incluídas, o demandante apresentou os resultados de um resumo de congresso³³ de um estudo com pacientes brasileiros ($n=24$), cujo objetivo foi avaliar a resposta em mundo real de crianças com acondroplasia tratadas com vosoritida. Após 6 meses de tratamento, houve diferença estatisticamente significativa na velocidade de crescimento média e no escore z de velocidade de crescimento: a velocidade de crescimento aumentou para $5,09 \pm 1,5$ cm/ano ($p=0,005$) e o escore z de velocidade de crescimento para $-0,85 \pm 1,5$ ($p=0,005$). Não foi observada diferença significativa no escore z de altura após 6 meses de tratamento. A variação individual mostrou respostas amplamente heterogêneas ao tratamento: o Δ do escore z de altura variou de $-0,74$ a $+1,62$, a velocidade de crescimento de $-0,98$ a $+4,09$ cm/ano, e o escore z de velocidade de crescimento de $-1,23$ a $+5,63$, indicando desde piora até ganhos entre indivíduos. A proporcionalidade corporal permaneceu estável, em torno de $0,67 \pm 0,02$. Oito pacientes apresentaram hipertricrose (7 meninas e 1 menino). O tempo até a percepção da hipertricrose variou entre 3 e 8 meses, com média de $4,37 \pm 1,99$ meses. Três pacientes relataram dor local no local da injeção.

Esses dados ainda muito limitados, sugerem um aumento inicial da velocidade de crescimento com vosoritida em crianças brasileiras ($n=24$), embora acompanhado de ampla variabilidade individual e ausência de mudança significativa no escore Z de altura em 6 meses.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da incorporação da tecnologia vosoritida no SUS, para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas foi elaborado um modelo econômico, do tipo análise de custo-efetividade (ACE) no *software* TreeAge Pro 2025 (TreeAge Software, LLC), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS)³⁴ e de acordo o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022*³⁵.

Os principais aspectos da avaliação realizada se encontram sumarizados no Quadro 6, a seguir.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas
Perspectiva das análises	SUS
Intervenção	Vosoritida*+ (cuidados de saúde de suporte e sintomáticos)
Comparadores	Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos
Horizonte temporal	16 anos (que a partir dos 2 anos de idade perfazem a idade máxima de 18 anos, quando se estima que as epífises ósseas estão fechadas)
Medidas de efetividade	Crescimento da altura (em cm) ** Qualidade de vida (aferida pelo QoLISSY)
Estimativa de custos	Custos diretos medicamentos Custos médio de cuidados de saúde (consultas com especialistas e procedimentos cirúrgicos)
Moeda	R\$
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos/consequências)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

*A tecnologia avaliada não elimina a necessidade de cuidados de suporte e sintomáticos, sendo assim o vosoritida foi considerado uma tecnologia aditiva. **Os desfechos da literatura disponível ativeram-se a velocidade de crescimento anual (VCA) em cm/ano, escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, segurança e qualidade de vida mensurada pelo *Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)*.
Fonte: elaboração própria.

7.1 Métodos

7.1.1 População de estudo

Foram avaliados pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas.

7.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

7.1.3 Comparadores

Não existem outras opções de tratamento primário para acondroplasia licenciadas pela ANVISA ou incluídas pelo SUS. Não existe também um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para acondroplasia.

Segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria, publicadas em 2023 no formato de diretriz³⁶, o tratamento da acondroplasia, é essencialmente multidisciplinar envolvendo avaliações periódicas com diferentes especialistas (geneticistas, neurologistas, traumato-ortopedistas, otorrinolaringologistas, entre outros), realização de exames para detecção de alterações (ex.: audiometria), uso de medicamentos sintomáticos, terapia de reabilitação (em particular fisioterapia e fonoaudiologia) e com frequência, diferentes procedimentos cirúrgicos. Para fins desta avaliação, estas intervenções foram agrupadas sob a denominação ‘cuidados de saúde de suporte e sintomáticos’. Cabe, porém, ressaltar que a tecnologia vosoritida não elimina a necessidade destes cuidados multidisciplinares, conforme a literatura avaliada e discutida neste relatório.

7.1.4 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Para esta análise econômica, foi considerado um horizonte temporal de 16 anos, a partir dos 2 anos de idade, quando se iniciaria o tratamento com vosoritida, até os 18 anos, quando ocorre o fechamento epifisário em quase 100% dos indivíduos³⁷. Este horizonte temporal foi escolhido ao invés do *life-time* por não existirem, até o momento, evidências clínicas que: a) demonstrem a eficácia do vosoritida na redução das manifestações neurológicas da acondroplasia em crianças e adolescentes tratados; b) demonstrem eficácia deste no tratamento de complicações que podem ocorrer em crianças com acondroplasia, como obstrução das vias aéreas superiores, distúrbios respiratórios do sono, apneia obstrutiva do sono ou deficiência auditiva e dificuldades de fala; c) demonstrem que o medicamento reduz a necessidade de cirurgia para prevenir o impacto da obstrução das vias aéreas superiores em crianças com acondroplasia ou de outros procedimentos cirúrgicos; d) demonstrem a capacidade do vosoritida em reduzir a morte súbita em crianças com acondroplasia; ou, e) demonstrem que o vosoritida afeta a expectativa de vida em pacientes com acondroplasia.

O modelo assumiu ciclos anuais e uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos clínicos e humanísticos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do MS³⁴.

7.1.5 Desfechos em saúde

Como mencionado anteriormente, a literatura analisada não avaliou e nem evidenciou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevida dos indivíduos que usaram a tecnologia avaliada. Os desfechos de toda a literatura disponível sobre a vosoritida englobam: velocidade de crescimento anual (VCA) em cm/ano, escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, segurança e qualidade de vida mensurada pelo *Quality of Life in Short Stature Youth* (QoLISSY).

Extrapolações com base apenas em dados de diferenças de altura ou da proporcionalidade de membros para a possibilidade da ocorrência de complicações clínicas ou da necessidade de intervenções cirúrgicas não foram consideradas adequadas pelo NATS. Sendo assim, os desfechos para as análises econômicas finais do modelo de Markov foram crescimento linear em cm (para análise de custo-efetividade) e qualidade de vida mensurada pelo QoLISSY (para análise de custo-utilidade).

7.1.6 Mensuração e valoração de custos

O demandante propôs um preço de R\$ 2.484,71 para qualquer uma das apresentações disponíveis do vosoritida (0,4mg; 0,56mg e 1,2mg). Ainda, de acordo com a bula a dose diária para indivíduos com pesos entre 5kg e ≥ 90 kg corresponderá sempre a 1 injeção de vosoritida (dentre uma das 3 apresentações existentes), sendo estas de uso único. Sendo assim, o custo diário será sempre a rigor o mesmo para todos aqueles em uso do medicamento, independentemente do peso (ou idade), o mesmo ocorrerá com o custo mensal e anual (detalhes no **Apêndice 5**).

Como já mencionado, o tratamento da acondroplasia é multidisciplinar envolvendo avaliações periódicas com diferentes especialistas, realização de exames, uso de medicamentos sintomáticos, reabilitação e procedimentos cirúrgicos. Porém, não há uma estimativa na literatura sobre os custos associados a estes pacientes no Brasil. Para estimar os custos médios dos 'cuidados de saúde sintomáticos e de suporte' da acondroplasia no Brasil, utilizou-se dados do

estudo de Llerena et al, de 2024, sobre pacientes da América Latina com acondroplasia¹⁷, o qual relata além de aspectos de qualidade de vida, dados de complicações clínicas e cirúrgicas e uso de recursos de saúde como consultas e exames. Três países (Argentina, Brasil e Colômbia) tiveram 172 pacientes avaliados no total, sendo 54,6% destes do Brasil. O artigo mencionado não apresentou dados sobre terapias de reabilitação como fisioterapia e fonoaudiologia, também não indicou os medicamentos mais utilizados nesta população, a despeito de mencionar a frequência de dor nesta população, por esta razão estes aspectos não foram incluídos na contabilização dos custos dos ‘cuidados de saúde sintomáticos e de suporte’. Além dos dados de Llerena et al, de 2024, com base na diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria³⁶ incluiu-se, parte da avaliação recomendada para estas crianças e o custo desta (especificamente a realização anual de audiometria tonal que é o único exame não clínico recomendado anualmente durante a infância e adolescência destes pacientes na referida diretriz e ainda a avaliação de um profissional da genética).

Os custos dos exames, procedimentos e consultas foram aqueles valores indicados na SIGTAP.³⁸ Sendo assim, o custo médio dos denominados “Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos”, (ou cuidados usuais) dos pacientes com acondroplasia foi composto essencialmente por avaliações de especialistas e as cirurgias mais frequentemente realizadas nesta população. A tabela 1, a seguir, traz os custos principais utilizados na análise, adicionalmente todos os custos e o racional para o uso dos mesmos estão dispostos de forma detalhada no **Apêndice 5**.

Tabela 1. Custos principais utilizados no modelo de avaliação econômica.

Custo Procedimentos			
Procedimentos		Valor	Fonte
04.04.01.001-6 – ADENOIDECTOMIA		R\$ 1.079,10	SIGTAP
04.04.01.002-4 – AMIGDALECTOMIA		R\$ 1.073,00	SIGTAP
04.04.01.003-2 - AMIGDALECTOMIA COM ADENOIDECTOMIA		R\$1.183,81	SIGTAP
04.04.01.025-3 - PARACENTESE DO TIMPANO		R\$ 14,66	SIGTAP
04.04.01.023-7- MICROCIRURGIA OTOLOGICA		R\$ 376,75	SIGTAP
04.08.03.073-9 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DE DEFORMIDADE DA COLUNA VIA POSTERIOR OITO NIVEIS		R\$2.970,15	SIGTAP
04.08.06.003-4 - ALONGAMENTO E/OU TRANSPORTE ÓSSEO DE OSSOS LONGOS (EXCETO DA MÃO E DO PÉ)		R\$809,74	SIGTAP
04.08.03.036-4 - DESCOMPRESSÃO OSSEA NA JUNÇÃO CRANIO-CERVICAL VIA POSTERIOR		R\$ 1.265,63	SIGTAP
04.08.05.006-3 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO JOELHO		R\$5.622,68	SIGTAP
04.08.06.071-9 – VIDEOARTROSCOPIA		R\$ 500,00	SIGTAP
02.11.07.004-1 - AUDIOMETRIA TONAL LIMIAR (VIA AEREA / OSSEA)		R\$ 21,	SIGTAP
03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA		R\$10,00	SIGTAP
03.01.01.019-6 - AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1-ANOMALIAS CONGÊNITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA		R\$800,00	SIGTAP
Custo médio anual dos custos médios dos ‘cuidados de saúde sintomáticos e de suporte’			
(DETALHES, ver apêndice 5)			
Custo Vosoritida			
Faixa etária (anos)	Peso médio	Custo diário (R\$)	Custo anual (R\$)
2-3	10,6	2.484,71	R\$ 906.919,15
3-4	13	2.484,71	R\$ 906.919,15
4-5	14,5	2.484,71	R\$ 906.919,15
5-6	15,9	2.484,71	R\$ 906.919,15

6-7	17,4	2.484,71	R\$ 906.919,15
7-8	19,4	2.484,71	R\$ 906.919,15
8-9	21,5	2.484,71	R\$ 906.919,15
9-10	23,5	2.484,71	R\$ 906.919,15
10-11	26	2.484,71	R\$ 906.919,15
11-12	28,3	2.484,71	R\$ 906.919,15
12-13	32	2.484,71	R\$ 906.919,15
13-14	35,5	2.484,71	R\$ 906.919,15
14-15	39	2.484,71	R\$ 906.919,15
15-16	42	2.484,71	R\$ 906.919,15
16-17	44,5	2.484,71	R\$ 906.919,15
17-18	47	2.484,71	R\$ 906.919,15
Custo total do vosoritida dos 2 aos 18 anos			R\$ 14.510.706,40
Custo anual do vosoritida dos 2 aos 18 anos			R\$ 906.919,15

*Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. Am J Med Genet A. 2021 Feb;185(2):401-412. doi: 10.1002/ajmg.a.61974. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33220165; PMCID: PMC7839678. **Cálculos com base na posologia: 15mcg/kg peso. Detalhes do cálculo no Apêndice 6.

Fonte: elaboração própria

7.1.7 Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$). Não houve conversões de moeda.

7.1.8 Racional e descrição do modelo

A literatura analisada não avaliou e nem evidenciou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevivência dos indivíduos que usaram a tecnologia avaliada. Com base nos desfechos disponíveis: VCA em cm/ano e QoLISSY, criou-se um modelo que contemplasse 3 estados: 'Crescimento linear', 'Não cresce linearmente' e 'Morte associada a acondroplasia'.

A representação do Modelo de Markov utilizado se encontra na Figura 1, a seguir.

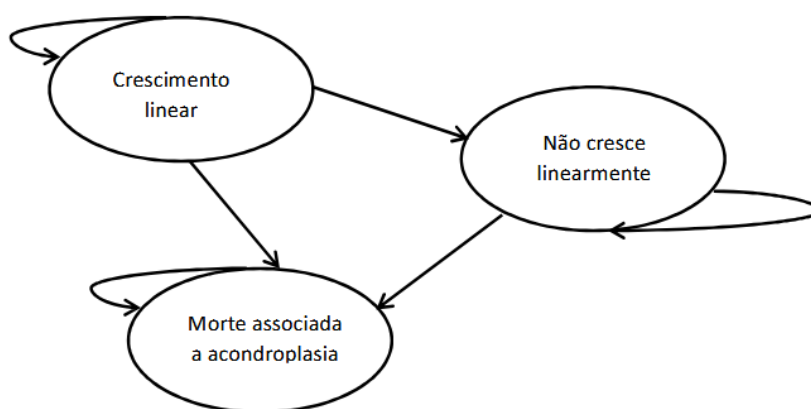


Figura 1. Modelo de Markov da avaliação econômica considerando estados possíveis (com base na evidência encontrada na literatura avaliada para este relatório)

Fonte: elaboração própria

7.1.9 Parâmetros

A probabilidade de mortalidade decorrente da acondroplasia, conforme Tabela 2, foi extraída de Wynn et al, 2007¹⁸, sendo a mortalidade anual, segundo este 2,36% (IC95%- 1,80 a 3,04). A taxa de não resposta (equivalente ao 'não cresce linearmente' com vosoritida) de 18,5%, foi estimada com base nos dados do artigo de Savarirayan et al, 2025.²⁶

A diferença média nas VCA para cada idade (entre 6 e 16 anos) entre crianças com acondroplasia tratadas e não tratadas com vosoritida foi de 1,84 (0,38) cm/ano em meninos e 1,44 (0,63) cm/ano em meninas, segundo Savarirayan et al, de 2025.²⁶ Assim, a diferença média no crescimento entre tratados e não tratados com vosoritida, considerando-se uma proporção igual de 50% para meninas e meninos, fica em 1,64 (SD 0,51) cm/ano.

Com base no material suplementar de Savarirayan et al, 2024²⁷ foi calculado o QoLISSY para aqueles em uso da vosoritida, que foi 71,27 ± 19 (média ponderada dos valores encontrados nos anos 3, 4 e 4,5 de seguimento). Já o QoLISSY daqueles indivíduos com acondroplasia sob os cuidados usuais de suporte e sintomáticos, sem uso de qualquer tratamento primário para a doença, de 60,52 (SD 18,53) foi extraído de Rohenkohl et al, 2015.³⁹

Tabela 2. Probabilidades de transição e demais parâmetros utilizados no modelo de avaliação econômica.

Variável	Valor	Fonte
Mortalidade associada a acondroplasia (entre 0-24 anos de idade)	SMR* 2,36 % (IC95%- 1,80 a 3,04)	Wynn et al, 2007
Falha no crescimento com uso de vosoritida (=Não cresce linearmente, braço vosoritida)	18,5 %	Savarirayan et al, 2025
Falha no crescimento sem uso de vosoritida (=Não cresce linearmente, braço cuidados ‘usuais’)	6%	Pressuposto
Crescimento adicional decorrente do uso de vosoritida, por ano (cm)	1,64cm (SD 0,51)	Savarirayan et al, 2025
QoLISSY** na acondroplasia	60,52 (SD 18,53)	Rohenkohl et al, 2015
QoLISSY** no grupo tratado com vosoritida	71,27 (SD 19)	Savarirayan et al, 2024

*SMR= standardised mortality ratio (quantas pessoas, por mil da população, morrerão em um determinado ano e quais serão as causas da morte). **Os valores do QoLISSY vão de 0 a 100.
Obs: os valores daqueles que crescem linearmente em cada um dos braços avaliados (com ou sem vosoritida foram definidos como a proporção restante em cada braço, após a subtração das frequências dos que não crescem linearmente e dos que vão a óbito pela acondroplasia.
Fonte: elaboração própria.

7.1.10 Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada. Para a PSA, foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito.

As análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado e as PSA em diagramas de dispersão, estas análises se encontram em detalhe no **Apêndice 6**.

7.1.11 Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise:

- Assumiu-se que os pacientes mantiveram um curso estável ao longo de cada ciclo anual;
- Considerou-se que as probabilidades de transição se mantinham estáveis ao longo do tempo de seguimento/avaliação;

- Considerou-se que a entrada no tratamento com vosoritida se daria aos 2 anos de idade e continuaria por 16 anos, findando-se assim na idade de 18 anos dos indivíduos;
- Assumiu-se que os pacientes mantinham ao longo do tempo e de forma igual nos braços com ou sem vosoritida, os mesmos níveis de “Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos”;
- A dose e custo do vosoritida variam em decorrência do peso, considerou-se para fins de análise que as doses e, portanto, os custos a elas associados (calculadas com base no peso médio para a faixa etária) se alterariam apenas anualmente e de maneira uniforme conforme idade/faixa etária;
- Para o valor não encontrado na literatura, da taxa de indivíduos com acondroplasia que cessam (ou quase cessam) crescimento linear antes da idade usual do fechamento epifisário, adotou-se um valor arbitrário, com base no pressuposto de que este seria cerca de 3 vezes inferior àqueles que não responderiam ou cessariam resposta ao vosoritida (ou seja, o ‘cessar do crescimento’ espontâneo seria cerca de 3x inferior àqueles que não cresceriam de forma adicional em resposta ao medicamento utilizado).

7.2 Resultados

Os resultados obtidos se encontram na Tabela 3 a seguir, e a razão de custo-efetividade (traduzida como custo por cm de altura adicional), se encontra representada na Figura 2.

Nenhuma das 2 estratégias avaliadas obteve dominância, a de menor custo foi a dos “Cuidados sintomáticos e de suporte”. Comparando-se o custo das duas estratégias, aquela que incorpora o vosoritida tem um custo incremental de quase 48 milhões de reais, associada a uma efetividade incremental de 25,5381 em cm ganhos ao longo do período avaliado e uma qualidade de vida, mensurada pelo QoLISSY, incremental de 10,77. Como resultado a RCEI da estratégia com vosoritida fica em R\$ 1.085.498,09 por cm ganho por ano no período avaliado ou uma RCEI (utilidade) de R\$ 2.601.486,21 por ano de vida ajustado por qualidade de vida (aferida por QoLISSY).

Tabela 3. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando vosoritida (associada aos cuidados usuais) e ‘Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos’ isolados - pacientes tratados entre 2 e 18 anos de idade.

Dominância	Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade incremental (cm)	RCEI (efetividade)	QoLISSY incremental	RCEI (utilidade)
não dominado (menor custo)	Cuidados sintomáticos e de suporte	R\$ 64.322,59	-	-	-	-	-
não dominado (custo máximo)	Vosoritida + Cuidados sintomáticos e de suporte	R\$ 28.082.329,02	R\$ 28.018.006,43	25,81	R\$ 1.085.498,09/cm ganho por ano de tratamento	10,77	R\$ 2.601.486,21 / ano de vida ajustado por qualidade

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI- razão de custo-efetividade incremental. QoLISSY- Quality of Life in Short Stature Youth. Obs: O QoLISSY varia de 0 a 100.

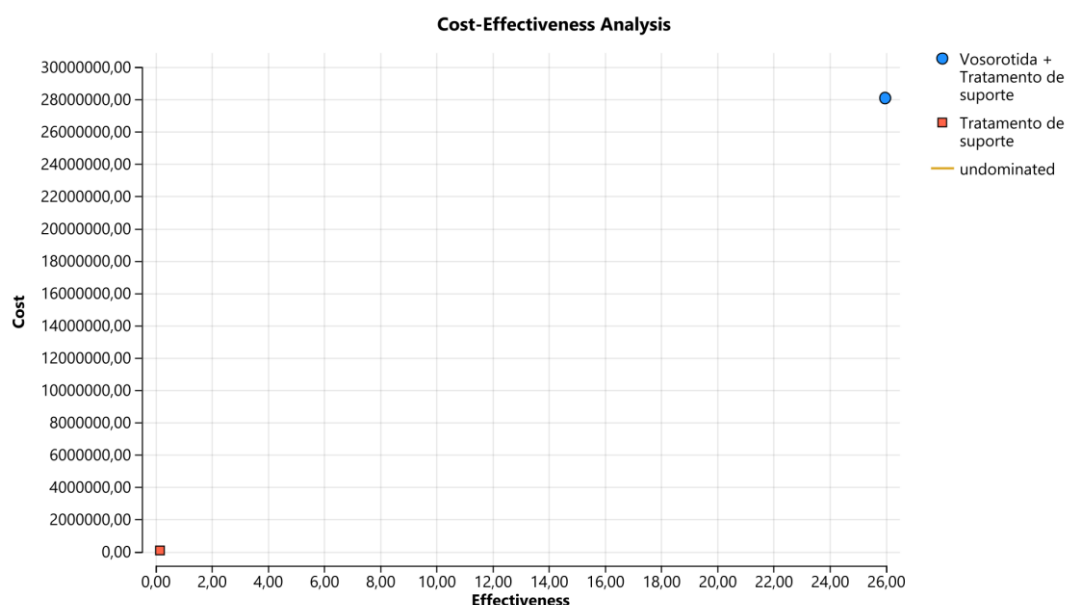


Figura 2. Análise de Custo-efetividade da alternativa ‘Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos’ isolados vs uso da vosoritida associada aos mesmos cuidados.

Em relação às análises de sensibilidade realizadas (**Apêndice 6**), a determinística univariada indicou que o parâmetro mais relevante e com possibilidade de alterar os resultados obtidos no modelo foi o custo da vosoritida. Já na análise probabilística multivariada a tecnologia analisada em todas as simulações feitas foi mais efetiva e mais cara que o comparador “Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos”, também denominados ‘cuidados usuais’ (**Apêndice 6**). Também em todas as simulações o RCEI encontrado para a vosoritida foi superior ao valor sugerido como limiar de casos especiais, de acordo com a Conitec.⁴⁰

As principais limitações do modelo se associam à adoção de um curso comum a todos tratados dentro de uma mesma faixa etária e à inexistência de alguns dados diretos sobre o a jornada dos pacientes com acondroplasia. Além daquelas limitações inerentes ao formato em si da modelagem adotada.

7.3 Análise Crítica da demanda externa

As características dos modelos das demandas internas e externas estão comparadas no Quadro 7.

Quadro 7. Características dos modelos de análise de custo-efetividade para as demandas interna e externa.

Parâmetro	Demanda interna	Demanda externa
População-alvo	Pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas	Pacientes a partir de 6 meses de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas
Perspectiva das análises	SUS	SUS
Intervenção	Vosoritida*+ (cuidados de saúde de suporte e sintomáticos) Dose conforme bula	Vosoritida*+ (cuidados de saúde de suporte e sintomáticos) < 2 anos: 30 µg/kg ≥ 2 anos 15 µg/kg Taxa de aderência: 92,5% Taxa anual de descontinuação 2,9%
Comparadores	Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos	Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos

Horizonte temporal	16 anos (que a partir dos 2 anos de idade perfazem a idade máxima de 18 anos, quando se estima que as epífises ósseas estão fechadas). Ciclos anuais.	Horizonte vitalício (ciclos anuais, 101 anos). A idade de fechamento de epífises foi definida em 17 anos (meninos, percentual de sexo masculino: 50,6%) e 15 anos (meninas)
Medidas de efetividade	Crescimento da altura (em cm) ** Qualidade de vida (aferida pelo QoLISSY)	QALY
Estimativa de custos	Custos diretos medicamentos Custos médio de cuidados de saúde (consultas com especialistas e procedimentos cirúrgicos)	Custo do medicamento (R\$ 2.484,71) Custo das complicações (Tabela 33 do dossiê do demandante, obtido no Sistema de Informações Hospitalares do SUS)
Moeda	R\$	R\$
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos/consequências)	Desconto de 5% para custos e de 3% para desfechos
Modelo escolhido	Modelo de Markov, com estados: crescimento linear, não cresce linearmente e morte associada a acondroplasia'.	Modelo de simulação individual, com estados: vivo com complicações, vivo sem complicações e óbito (aplicada correção de meio ciclo)
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Determinística e probabilística

*A tecnologia avaliada não elimina a necessidade de cuidados de suporte e sintomáticos, sendo assim o vosoritida foi considerado uma tecnologia aditiva. **Os desfechos da literatura disponível ativeram-se a velocidade de crescimento anual (VCA) em cm/ano, escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, segurança e qualidade de vida mensurada pelo *Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)*.

Fonte: elaboração própria.

O modelo estimou o efeito da vosoritida incorporando, a cada ciclo, a diferença média ajustada na VCA observada entre tratamento e controle, por faixa etária e ajustada proporcionalmente em caso de falhas de dose. Para projetar a trajetória de crescimento, utilizaram-se as curvas da OMS para a população geral, e as curvas específicas de acondroplasia derivadas do estudo CLARITY e da história natural. Em crianças menores de cinco anos, foram adotados exclusivamente dados de história natural. As diferenças médias de VCA empregadas seguiram os valores publicados nos estudos de fase 2 e 3 para pacientes com acondroplasia e dados não publicados para os controles. As entradas de percentil de altura são selecionadas aleatoriamente para a coorte.

Sob a justificativa de ausência de estudos que meçam diretamente a utilidade por EQ-5D em crianças com acondroplasia, o demandante externo utilizou uma relação já descrita na população adulta geral, na qual escores Z de altura mais baixos estão associados a menores valores de utilidade. Como os indivíduos com acondroplasia apresentam escores Z inferiores aos observados no estudo original, foi necessário extrapolar esses dados por meio de regressão polinomial quadrática, considerada a abordagem mais adequada para representar a tendência da relação entre altura e qualidade de vida. Adicionalmente, incorporou-se um pequeno ganho absoluto de utilidade (+0,1) ao atingir 150 cm, justificado pela maior independência funcional ao alcançar esse limiar. De acordo com o demandante, a desutilidade dos cuidadores foi incluída para captar a perda de qualidade de vida decorrente da carga contínua imposta pela acondroplasia, evitando a subestimação do impacto da condição e permitindo que o modelo represente de forma mais abrangente os efeitos do tratamento. O modelo considera cenários com e sem aplicação de desutilidade de cuidadores.

As complicações relacionadas à acondroplasia identificadas em um estudo europeu são tratadas como eventos agudos que podem ocorrer em qualquer ciclo anual, cada um gerando um custo imediato e uma perda de utilidade aplicada apenas no ciclo em que ocorre. A probabilidade de complicações diminui no braço vosoritida porque o modelo assume que o risco de cada evento é proporcional ao escore Z de altura. Foram aplicadas desutilidades de complicações por faixa de escore Z de altura, com base em valores previamente publicados. No entanto, em seu modelo, o NATS

considerou que extrapolações com base apenas em dados de diferenças de altura para a possibilidade da ocorrência de complicações não são adequadas.

A tabela 4 apresenta o resultado da avaliação de custo efetividade da demanda externa. Quando incluída a desutilidade dos cuidadores, o RCEI reduziu para R\$ 846.638/QALY. Na análise de sensibilidade determinística as variáveis que mais impactaram o modelo na comparação entre vosoritida e cuidado padrão foram os custos de aquisição de vosoritida por ano, a taxa de desconto nos QALYs, a proporção de pacientes do sexo masculino, a diferença média na VCA e a taxa de desconto nos custos. Na análise probabilística, a RCEI média das 1.000 iterações foi R\$ 1.615.708/QALY.

Tabela 4. Resultado da avaliação de custo-efetividade da demanda externa.

Estratégia	Custo Incremental	QALY	QALY incremental	RCEI (utilidade)
Cuidados sintomáticos e de suporte	-	12,4	-	-
Vosoritida + Cuidados sintomáticos e de suporte	R\$ 7.017,615	18,7	6,3	R\$ 1.062.627,18/QALY

Fonte: elaboração própria. QALY: ano de vida ajustado por qualidade.

A comparação entre os resultados é limitada por diferenças estruturais na abordagem metodológica. Além disso, os parâmetros clínicos e econômicos, bem como as premissas de cada modelo, também divergem de forma substantiva. Embora o modelo utilizado tenha pontos fortes, algumas limitações devem ser reconhecidas. Os efeitos da intervenção sobre as complicações são derivados da VCA e escore Z de altura, premissa já criticada pelo NATS. A estimativa de utilidade baseia-se em dados de uma população adulta da Inglaterra sem acondroplasia, exigindo extrapolações para valores de escore Z mais baixos do que aqueles observados na população original. A razão de custo-efetividade também se mostrou altamente sensível à taxa de desconto utilizada, mais baixa no cenário base que a recomendada (5%). Essas limitações sugerem que os resultados devem ser interpretados com cautela.

8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para avaliar o impacto financeiro da possível inclusão da tecnologia vosoritida para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), seguindo o preconizado nas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do MS.⁴¹

Para tanto, foi utilizado o *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). As principais características da AIO construída se encontram resumidas no Quadro 8, a seguir.

Quadro 8. Características da AIO construída.

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Vosoritida (associada aos cuidados de saúde de suporte e sintomáticos)

Opções de tratamento	‘Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos’
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos do medicamento vosoritida e custos associados ao cuidado/suporte dos pacientes com acondroplasia
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Estático
Análise de sensibilidade	Análise de cenários Análise determinística

8.1 Métodos

8.1.1 População

Para a AIO, definiu-se considerar como população para tratamento no 1º ano, apenas a população de indivíduos com diagnóstico de acondroplasia que completaram 2 anos de idade no ano da introdução do medicamento vosoritida. Essa escolha deveu-se às dificuldades para estimar aqueles com diagnóstico de acondroplasia nas idades entre 3 e 17 anos, que fossem passíveis de tratamento no momento da introdução da referida tecnologia.

Utilizou-se para realizar a estimativa anual de indivíduos passíveis de tratamento com vosoritida o número de nascidos vivos no Brasil, conforme as projeções do IBGE⁴² e a frequência de 0,44/10.000 nascidos vivos, publicada por Barbosa-Buck et al em 2012 sobre a epidemiologia das displasias esqueléticas na população da América do Sul³, pois não foram encontrados dados epidemiológicos brasileiros publicados, a partir de 1990, sobre a acondroplasia.

As estimativas populacionais realizadas se encontram na Tabela 5, a seguir.

Tabela 5. Estimativa da população elegível para o uso da Vosoritida.

Ano	(2024)	(2025)	2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Nascidos Vivos	2.486.125	2.436.737	2.386.874	2.346.516	2.310.023	2.277.579	2.248.982	IBGE#
Nascidos com acondroplasia/ano	109	107	105	103	102	100	99	Barbosa-Buck, 2012*
Nascidos 2 anos antes do ano da introdução passam a ser tratados (se introdução 2026, nascidos com acondroplasia em 2024 e 2025 são a população a ser considerada, respectivamente no 1º e 2º ano da introdução e assim sucessivamente)								
2024	0	0	109	109	109	109	109	-
2024 e 2025	0	0	0	107	107	107	107	-
2024 a 2026	0	0	0	0	105	105	105	-
2024 a 2027	0	0	0	0	0	103	103	-
2024 a 2028	0	0	0	0	0	0	102	-
Total	0	0	109	216	321	424	526	-

#IBGE. Projeções da População. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>

*Para AIO, frequência estimada usada foi de 0,44/10.000 nascidos vivos. Conforme: Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Dutra MG, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. 2012. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. Am J Med Genet. Part A. 158A:1038–1045.

8.1.2 Market share

O cenário de referência considerou o pressuposto de que nenhum dos pacientes elegíveis faria uso da vosoritida quando da sua introdução no SUS. Todos até então fariam uso dos chamados “cuidados de saúde de suporte e sintomáticos” (explicitados na seção ‘Avaliação econômica’), sendo o medicamento vosoritida uma tecnologia adicional, posto que a literatura não indicou, até o presente momento, alterações em termos de ocorrência de complicações, eventos clínicos ou tempo de sobrevida naqueles em uso da vosoritida.

Foram projetados dois cenários alternativos: o primeiro denominado de conservador, começaria com 10% dos pacientes elegíveis utilizando o medicamento, com aumentos anuais de 10% na percentagem daqueles alcançados pela tecnologia (perfazendo 50% no 5º ano da análise). O segundo cenário foi chamado de moderado e iniciou-se com 20% dos passíveis de uso no primeiro ano recebendo o medicamento, havendo também neste um acréscimo anual de 10% na porção da população contemplada (no quinto ano, portanto, 60% seriam beneficiados pela tecnologia). Os Quadros 9 e 10 (respectivamente para cenário conservador e moderado) mostram anualmente número de casos elegíveis e o número que será tratado pela vosoritida, dentro de cada cenário proposto. O **Apêndice 7** mostra de forma detalhada os cálculos populacionais para cada um dos cenários, com a inclusão do número de casos em uso de vosoritida, anualmente, por faixa etária.

Quadro 9. Número de indivíduos passíveis de tratamento anualmente no cenário conservador e de indivíduos que serão tratados (Inicia com 10% e aumenta anualmente em 10%).

Cenário conservador	2026	2027	2028	2029	2030
População passível de tratamento					
Inicia com 10% e aumenta anualmente em 10%					
Número de indivíduos	109	98	78	55	33
	0	107	86	60	36
	0	0	105	73	44
	0	0	0	103	62
	0	0	0	0	102
População tratada anualmente					
Número de indivíduos	11	52	133	249	388

Fonte: elaboração própria.

Quadro 10. Número de indivíduos passíveis de tratamento anualmente no cenário moderado e de indivíduos que serão tratados (Inicia com 20% e aumenta anualmente em 10%).

Cenário moderado	2026	2027	2028	2029	2030
População passível de tratamento					
Inicia com 20% e aumenta anualmente em 10%					
Número de indivíduos	109	87	61	37	18
	0	107	75	45	22
	0	0	105	63	31
	0	0	0	103	51
	0	0	0	0	102
População tratada anualmente					
Número de indivíduos	22	80	176	302	437

Fonte: elaboração própria.

8.1.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

8.1.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS.⁴⁰

8.1.5 Custos

Os custos incluídos consistiram nos custos diretos de aquisição do medicamento vosoritida. Os custos do medicamento vosoritida seguiram o preço proposto pelo demandante: R\$ 2.484,71 por qualquer uma das apresentações disponíveis do medicamento. Os principais custos utilizados na AIO foram os mesmos usados na seção ‘Avaliação Econômica’ e são apresentados de forma detalhada no **Apêndice 5**.

8.1.6 Pressupostos utilizados no modelo

Para estimar a população elegível, foram considerados dados epidemiológicos da acondroplasia disponíveis e o número de nascidos vivos segundo as projeções do IBGE. Sabe-se, porém, que há limitações nesta abordagem, que pode tanto super ou subestimar o tamanho da população de interesse devido, especialmente, a limitações intrínsecas dos estudos epidemiológicos.

O modelo não prevê mobilidade no tratamento com vosoritida, ou seja, não se considerou a possibilidade de abandono de seu uso no período, ou mesmo situações de não resposta ou eventos adversos severos ao uso do referido medicamento, que pudessem levar à indicação de suspensão dele. Assumiu-se ainda, que no período da AIO (cinco anos) todos os pacientes tratados permaneceriam vivos e estáveis.

As doses e os custos a elas associados, para aquelas tecnologias que variam em decorrência de peso, foram calculadas com base no peso médio para a faixa etária, assumiu-se que as mudanças de faixa etária (e portanto de doses médias) ocorreriam anualmente para todos os pacientes incluídos no ano anterior, ou seja, aqueles que iniciam o tratamento aos 2 anos manterão o peso e dose ao longo de todo o ano avaliado, a mudança de peso e dosagem se darão concomitantemente com a mudança do ano-calendário e para todos os pacientes simultaneamente (de qualquer forma, como já explicado anteriormente como o custo unitário de qualquer uma das apresentações do vosoritida é o mesmo, cada pacientes todos os pacientes tratados terão um gasto com a tecnologia exatamente igual) . O mesmo foi assumido para todas as mudanças de faixa etária ocorridas ao longo do período temporal compreendido na AIO.

8.2 Resultados

Os resultados obtidos se encontram na Tabela 5, a seguir. Como o medicamento vosoritida é uma tecnologia aditiva, posto que os pacientes não prescindem dos chamados “cuidados de saúde de suporte e sintomáticos”, em ambos os cenários alternativos, o impacto orçamentário será o equivalente ao dispêndio com a vosoritida. Em relação ao cenário

atual foram considerados dois cenários alternativos possíveis: um conservador e outro moderado (respectivamente, indo de 10% da população passível de tratamento no 1º ano a 50% no 5º ano e de 20% no 1º ano a 60% no 5º ano).

No cenário denominado conservador a AIO em 5 anos indicou um custo adicional, devido à introdução da vosoritida de R\$ 755.463.651,95R\$, ou seja, uma média anual de cerca de 151 milhões de reais. Já no cenário moderado, o dispêndio em 5 anos ficaria na ordem de 922 milhões de reais (R\$ 922.336.775,55), com a uma média anual de cerca de 184,4 milhões de reais. Em cada um dos cenários mencionados o dispêndio no 1º ano da introdução seria de cerca de 10 milhões de reais e 20 milhões de reais, respectivamente.

Foi feita uma análise de sensibilidade considerando a possibilidade da inclusão dos indivíduos entre 3 e 17 anos, com acondroplasia, no ano da introdução da tecnologia, em um número semelhante ao quantitativo daqueles entre 2 e 7 anos, contabilizados entre 2026 e 2030. Isso levou a um impacto orçamentário em torno do dobro daquele calculado em cada um dos cenários analisados.

Tabela 5. Impacto orçamentário observado em cada um dos cenários propostos.

Cenário Base					
2026	2027	2028	2029	2030	Total em 5 anos
R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
415.018,59	822.422,16	1.222.210,71	1.614.384,24	2.002.750,26	6.076.785,96
Cenário conservador- Impacto Orçamentário					
2026	2027	2028	2029	2030	Total em 5 anos
R\$ 9.976.110,65	R\$ 47.159.795,80	R\$ 120.620.246,95	R\$ 225.822.868,35	R\$ 351.884.630,20	R\$ 755.463.651,95
Cenário moderado- Impacto Orçamentário					
2026	2027	2028	2029	2030	Total em 5 anos
R\$ 19.952.221,30	R\$ 72.553.532,00	R\$ 159.617.770,40	R\$ 273.889.583,30	R\$ 396.323.668,55	R\$ 922.336.775,55

O modelo tem como limitações principais a incerteza do número de indivíduos que teria indicação do uso de vosoritida no momento da sua introdução. Pois, como exposto previamente, considerou-se como população inicial apenas a população de indivíduos com diagnóstico de acondroplasia que completaram 2 anos de idade no ano da introdução do medicamento vosoritida, devido às dificuldades para estimar todos aqueles com diagnóstico de acondroplasia entre 3 e 17 anos que fossem passíveis de tratamento no momento da introdução da referida tecnologia.

Adicionalmente, não foram consideradas variações nos cuidados sintomáticos e de suporte com os pacientes, sendo que estes podem ter relevante variação de acordo com a evolução de cada um ao longo do período de interesse de 5 anos.

8.3 Análise Crítica da demanda externa

Na demanda externa, a população com acondroplasia foi estimada por demanda epidemiológica, considerando uma média de 3,2 por 100.000 nascimentos. Pacientes com “0 anos” tiveram sua participação ajustada em 50%, refletindo que a indicação em bula inicia aos 6 meses de idade. A elegibilidade também foi limitada pela idade de fechamento das

epífises: 17 anos para meninos e 15 anos para meninas. Além disso, incorporou-se a taxa de acesso como restrição, estimada a partir do perfil de apresentações vendidas (proxy de peso e idade dos pacientes em uso real). No primeiro ano, assumiu-se acesso de 100% para crianças de 0–5 anos, 75% para 6–9 anos e 50% para 10 anos ou mais, com essas reduções sendo carregadas ao longo do tempo. Essa premissa reflete a menor probabilidade de famílias de pacientes mais velhos buscarem serviços especializados caso não tenham iniciado tratamento previamente. Com isso, a quantidade de pacientes elegíveis em 2026 seria de 988, em 2027 de 1.035, em 2028 de 1.082 em 2029 de 1.128 e em 2030 de 1.171.

A partir de informação obtida via Lei de Acesso à Informação, o demandante estimou que 389 pacientes serão tratados com vosoritida no primeiro ano (número de tratamentos ativos). Esses pacientes foram distribuídos por idade conforme o cálculo de incidência. As projeções do demandante são apresentadas na Tabela 7.

A participação de mercado no primeiro ano foi calculada com base na premissa de quantidade de pacientes tratados, em relação à população elegível estimada (Tabela 6). Foi conduzida uma análise de sensibilidade variando a participação de mercado. No cenário alternativo 1, a participação de mercado foi reduzida para 60% no último ano, com o objetivo de representar potenciais barreiras no acesso ao diagnóstico e aos especialistas habilitados a prescrever a vosoritida. No cenário alternativo 2, a participação de mercado foi alterada para 80% no último ano, simulando um cenário de rápida difusão da tecnologia pelo sistema.

Tabela 6. População elegível e market share utilizados na demanda externa.

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
População	392	453	570	692	816
Market share	39,4%	45%	55%	65%	75%

Fonte: elaboração própria.

Os custos de complicações não foram considerados na AIO do demandante externo, apenas o custo de aquisição. A dose adotada está alinhada aos ensaios clínicos e à bula: 30 µg/kg para pacientes com menos de dois anos de idade e 15 µg/kg para pacientes com dois anos ou mais. O preço proposto para vosoritida foi de R\$ 2.484,71. Foram adotadas uma taxa de aderência de 92,5% e uma taxa anual de descontinuação de 2,90%, de acordo com os dados previamente reportados na literatura.

Os resultados da AIO do demandante externo estão apresentados no Quadro 11.

Quadro 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da Vosoritida, elaborado pelo demandante externo.

Cenário / Ano	2026	2027	2028	2029	2030	Em 5 anos
Cenário atual – Cuidado padrão	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Cenário proposto – Vosoritida + Cuidado padrão	R\$ 321.299.144	R\$ 371.633.213	R\$ 468.106.847	R\$ 568.355.535	R\$ 671.120.927	R\$ 2.400.515.667
Impacto orçamentário incremental	R\$ 321.299.144	R\$ 371.633.213	R\$ 468.106.847	R\$ 568.355.535	R\$ 671.120.927	R\$ 2.400.515.667

No cenário alternativo 1, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 321.299.144 no primeiro ano e de R\$ 1.995.745.857 no horizonte de cinco anos. Para o cenário alternativo 2, os valores correspondentes foram de R\$ 321.718.595 no primeiro ano e R\$ 2.822.902.400 em cinco anos.

9. ACEITABILIDADE

Espera-se que a aceitabilidade entre profissionais de saúde, pacientes e cuidadores seja alta, pois:

- 1) Atualmente, não há outra tecnologia que seja específica e disponível para esta população;
- 2) Pode ter efeito na qualidade de vida do paciente, apesar dos resultados inconclusivos e a certeza de evidência muito baixa para uma conclusão robusta.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Vosoritida apresenta registro na ANVISA desde 2021. O medicamento é administrado diariamente via subcutânea após diluição e os pacientes podem realizar a aplicação ambulatorialmente ou em casa. Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação da vosoritida no SUS.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases deClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento da ACH em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas**. A busca foi realizada em outubro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 Q77.4 (acondroplasia), fases de estudo 2,3,4⁴³;
- (2) ClinicalTrials: *achondroplasia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020*⁴⁴;
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Achondroplasia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))*⁴⁵.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁴⁶⁻⁴⁸.

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence)⁴⁹ e CDA (Canada’s Drug Agency)⁵⁰.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **três tecnologias potenciais** para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas (Quadro 12).

Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Infigratinibe	Antagonista dos receptores de FGF (tipos 1 a 3)	Oral	Fase 3 ^{a, b}	-	-
Navepegritide	Modulador de ligante de peptídeo natriurético tipo C	Subcutânea	Fase 2/3 ^{c, d}	-	-
Dabogratinibe	Antagonista dos receptores FGF3	Oral	Fase 2 ^d	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2025.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada’s Drug Agency; FGF - Fator de Crescimento Fibroblástico
^a Ainda não recrutando
^b Não recrutando mais
^c Ativo, não recrutando mais
^d Recrutando

O **infigratinibe** é uma molécula pequena, inibidor seletivo dos receptores do fator de crescimento fibroblástico (FGFR) dos tipos 1 a 3 (FGFR1, FGFR2 e FGFR3), que está em desenvolvimento para o tratamento oral de displasias esqueléticas pediátricas, incluindo a ACH. Em novembro de 2023 e dezembro de 2024 foram iniciados 2 estudos de **fase 3** para avaliar eficácia e segurança da tecnologia em crianças e adolescentes com ACH. A previsão de conclusão dos estudos é abril de 2026 e maio de 2031, respectivamente.

O **navepegritide** é uma molécula peptídica biológica, moduladora de ligante de peptídeo natriurético tipo C, pró-fármaco com formulação peguilada de ação prolongada e administração subcutânea semanal, que está em desenvolvimento para o tratamento de ACH, entre outras doenças esqueléticas (osteogênese imperfeita e hipocondroplasia). Um estudo de **fase 2/3** que avaliou a eficácia e segurança da tecnologia em crianças (n=84) foi concluído em agosto de 2025, com resultados positivos. Outro estudo de **fase 2/3**, com um número maior de participantes previsto (n=209), foi iniciado em junho de 2023 para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em crianças e adolescentes com ACH, com previsão de conclusão em 2039. No **Nice** foi identificado um relatório de recomendação “aguardando desenvolvimento” para avaliar a navepegritide no tratamento de ACH em indivíduos de 2 a 15 anos.

O **dabogratinibe**, é um inibidor seletivo do receptor do fator de crescimento de fibroblastos-3 (FGFR3) que está em desenvolvimento para o tratamento oral da ACH, bem como para o tratamento de cânceres (câncer de bexiga, tumor do trato urinário, carcinoma de células transicionais, outros tumores sólidos avançados, câncer de bexiga não invasivo muscular). Em março de 2025 foi iniciado um estudo de **fase 2** em crianças com ACH para avaliar a segurança, tolerabilidade e identificar doses potencialmente eficazes da tecnologia.

12. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em junho de 2025 nas seguintes agências internacionais de ATS: CDA-AMC *Canada’s Drug – L’Agence des médicaments du Canada* (Canadá), SBU *Swedish Council on Health Technology Assessment* (Suecia), HAS *Haute Autorité de Santé* (França), NICE *National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido), PBS *Pharmaceutical Benefits Scheme* (Australia), IQWiG *Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (Alemanha), AEMPS *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, *Agencias Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), SMC *Scottish Medicines Consortium* (Escócia).

Os resultados encontrados são apresentados a seguir (Quadro 13).

Quadro 13. Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Recomendação
CDA-AMC	Canadá	Vosoritida está em avaliação para o tratamento da acondroplasia em pacientes pediátricos cujas epífises não estão fechadas.
IQWiG	Alemanha	Vosoritida indicada para acondroplasia ≥ 4 meses, com benefício adicional imensurável ou não quantificável.
NICE	Reino Unido	Vosoritida direcionada ao tratamento da acondroplasia em pacientes com 4 meses ou mais está com processo de avaliação suspenso.
HAS	França	Vosoritida está indicada para tratamento da acondroplasia em pacientes de 4 meses a menos de 5 anos cujas epífises não estejam fechadas.
PBS	Austrália	Vosoritida está recomendado para tratamento da acondroplasia para pacientes pediátricos que ainda não atingiram a estatura final estando as epífises abertas.

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CDA-AMC: *Canada’s Drug Agency - L’Agence des médicaments du Canada*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a avaliação da demanda interna tenha como população-alvo crianças com acondroplasia a partir de 2 anos de idade, a maioria das evidências clínicas disponíveis refere-se a participantes com 5 anos ou mais. Apenas uma das publicações incluídas contemplou crianças a partir de 2 anos. Essa limitação compromete a extrapolação dos resultados para toda a população em avaliação, especialmente considerando que os desfechos relacionados ao crescimento podem apresentar diferenças em função da idade.

O conjunto de evidências disponíveis sobre o uso de vosoritida em crianças com acondroplasia cujas epífises encontravam-se abertas indica um sinal consistente de benefício no crescimento, mas acompanhado de incertezas substanciais. Os resultados para crianças com ≥5 anos mostram aumento sustentado da velocidade de crescimento anual e melhora do escore Z de altura, observados em diferentes desenhos. Esses achados são convergentes, mas sua precisão é limitada por amostras pequenas, ausência de controles concomitantes em seguimentos prolongados, uso de comparadores externos suscetíveis a confusão e intervalos de confiança amplos. Em crianças de 2 a 4 anos, a evidência é ainda mais restrita: apenas um EC avaliou esse subgrupo.

Quanto à proporcionalidade corporal, os dados disponíveis indicam ausência de piora da desproporção característica da acondroplasia e, em alguns seguimentos mais longos, há sinal de pequena melhora, embora sem mudanças clinicamente relevantes na relação entre segmentos superior e inferior do corpo no curto prazo. Em relação à qualidade de vida, a evidência permanece limitada e pouco conclusiva: os estudos de curto prazo não identificaram diferença relevante entre vosoritida e placebo, e os achados positivos descritos em seguimentos mais longos derivam de amostras pequenas, sem controle e com grande variabilidade, o que impede estabelecer qualquer relação causal.

O perfil de segurança é favorável. Eventos adversos ocorreram em quase todos os participantes, predominando reações leves e transitórias no local da injeção, pirexia e infecções de vias aéreas superiores, com incidência semelhante ao placebo. Eventos adversos graves foram pouco frequentes e, em sua maioria, não relacionados ao fármaco; casos de cifoescoliose cervicotorácica e *geno varo* exigem atenção e monitorização ortopédica contínua. Permanecem incertezas sobre a frequência relativamente alta de imunogenicidade e seus impactos futuros.

A avaliação da qualidade da evidência atribuiu certeza moderada a muito baixa entre os desfechos avaliados devido às limitações já apontadas. Conforme destacado nos estudos incluídos, embora a vosoritida esteja associada a ganho de estatura, parte da comunidade de pessoas de baixa estatura considera o aumento de altura menos relevante que funcionalidade, saúde e redução de complicações clínicas. Até o momento, os estudos não respondem se o tratamento reduz complicações médicas, diminui necessidade de cirurgias e melhora funcionalidade ou qualidade de vida. Assim, o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis é marcado por um sinal favorável de benefício em crescimento, com segurança aceitável, mas com incerteza relevante. Persistem lacunas sobre desfechos funcionais, complicações, impacto a longo prazo e necessidade futura de intervenções cirúrgicas. Por outro lado, é necessário reconhecer que a acondroplasia é uma condição rara, grave e sistêmica, com impacto desde o nascimento e para a qual não há, no SUS, qualquer terapia medicamentosa específica disponível.

Os dados brasileiros são escassos e restritos a resumos de congresso. Ainda assim, chama atenção a notificação de um possível novo evento adverso associado ao uso do medicamento: hipertricoses³². A detentora do registro informou que está conduzindo um estudo de mundo real multicêntrico e de coorte ambispectiva, que inclui os desfechos de interesse deste relatório. De acordo com o demandante externo, o protocolo do estudo prevê duas análises interinas (final de 2025 e após o término do recrutamento) e análise final em meados de 2027. Até agosto de 2025, 10 participantes estavam incluídos. A meta é de 50 participantes.

Para avaliar a custo-efetividade da incorporação da tecnologia vosoritida no SUS, para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas, foi elaborado um modelo econômico no formato de modelo de Markov. Porém, a literatura avaliada não indicou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevida dos indivíduos que usaram a vosoritida, os resultados focaram-se em medidas associados ao aumento da altura dos indivíduos avaliados, proporcionalidade dos membros e qualidade de vida (pelo questionário QoLISSY). Assim, o modelo adotado utilizou como medidas de efetividade a variação do crescimento anual em centímetros (para avaliar a custo-efetividade) e a qualidade de vida (para mensurar a custo-utilidade). Ao se comparar os “Cuidados sintomáticos e de suporte” isoladamente com a associação destes à vosoritida, observou-se que a adição

do medicamento, levou um custo incremental de aproximadamente 28 milhões de reais, associada ao incremento da efetividade, traduzida em cm ganhos na altura ao longo do período avaliado, em 25,81 e um aumento de 10,77 no QoLISSY. A RCEI para vosoritida foi de cerca 1.09 milhões de reais por cm ganho por ano no período avaliado ou RCEI (utilidade) de R\$ 2.6 milhões por ano de vida ajustado por qualidade de vida (aferida por QoLISSY). No dossiê do demandante, uma abordagem diferente em estrutura, parâmetros e premissas do modelo do NATS, evidenciou uma RCEI de R\$ 1.06/QALY, considerando o uso da vosoritida para pacientes ≥ 6 meses. Apesar das diferenças entre as razões, todas foram bem superiores ao valor sugerido como limiar de custo-efetividade para situações especiais.

Em relação à AIO realizada, o impacto orçamentário obtido num cenário conservador, que contemplasse inicialmente 10% no 1º ano da tecnologia, progredindo a 50% no 5º ano, seria da ordem de 755 milhões de reais no período de cinco anos. Já num cenário moderado, que abarcasse 20% da população elegível, evoluindo a 60% no quinto ano, esse valor ficaria na ordem de 922 milhões de reais ao longo de 5 anos. Sendo o número de tratamentos com vosoritida custeados ao longo do período de 5 anos, em cada um dos cenários propostos, de 833 e 1.117. Em cada um dos cenários mencionados o dispêndio no 1º ano da introdução seria de cerca de 10 milhões de reais e 20 milhões de reais, respectivamente. Na demanda externa, o impacto orçamentário incremental em 5 anos é de R\$ 2,4 bilhões. A divergência entre os resultados decorre, essencialmente, do uso de uma população elegível muito maior e de um *market share* agressivo na demanda externa.

14. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 89/2026 foi aberta de 31 de outubro a 10 de novembro de 2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema e 9 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma online, gravado e enviado a todos os inscritos. A representante titular selecionada e a suplente participaram do primeiro encontro preparatório realizado em 18/11/2025 e do segundo encontro preparatório realizado em 04/02/2026. A participação da representante titular ocorreu na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 11 de fevereiro de 2026 e sua gravação está disponível no endereço eletrônico da Conitec.

O relato apresentado foi realizado pela mãe de paciente em uso de medicamento vosoritida para tratamento do nanismo do tipo acondroplasia. Segundo a narrativa da mãe, a trajetória familiar foi marcada por episódios de preconceito, dores e situações de marginalização social. Em março de 2022, surgiu a possibilidade concreta de melhora na qualidade de vida do filho por meio do tratamento medicamentoso. Após judicialização, o fornecimento do medicamento foi garantido em 11 de abril de 2023.

Desde o início do tratamento, os avanços têm sido considerados significativos. Ao longo de 33 meses, com a aplicação de 1.033 doses, o paciente apresentou ganho de estatura de 16,5 cm, passando de 105,2 cm para 121,7 cm. Esse resultado corresponde a uma velocidade média de crescimento anual de 5,92 cm, indicando resposta clínica favorável. Aos 8 anos de idade, o paciente apresentava idade óssea estimada em 4 anos e 6 meses. Atualmente, sua idade

óssea está estimada entre 9 e 10 anos, compatível com a idade cronológica de 11 anos, demonstrando evolução adequada. Observou-se também progressão da envergadura, com ganho total de 16 cm na amplitude dos braços.

Foram relatadas melhorias relevantes na autonomia e independência nas atividades da vida diária, como vestir-se, realizar a própria higiene e escolher roupas adequadas. Exames anuais também evidenciaram melhora na qualidade do sono, com redução de episódios de apneia. No ambiente escolar, o paciente enfrentou situações de bullying, realidade frequentemente relatada por crianças com acondroplasia. Contudo, com os avanços proporcionados pelo tratamento e o fortalecimento da autonomia, tem sido possível promover a construção da autoestima e da autoconfiança.

Quanto à administração, a mãe relatou que as aplicações diárias, embora não sejam simples, têm sido bem toleradas, e o filho compreende que o desconforto momentâneo é pequeno diante dos benefícios do tratamento. O medicamento deve permanecer 30 minutos em temperatura ambiente antes da aplicação. Ela recebeu treinamento para administração domiciliar. A aplicação é subcutânea, realizada diariamente, com rodízio entre braços e coxas, sendo que a própria criança já aplica nas coxas. Em abril de 2026, completam-se três anos de tratamento. Não foram observados eventos adversos relevantes, apenas vermelhidão leve e transitória no local da aplicação.

Por fim, a mãe destacou que as aplicações diárias exigem disciplina, persistência e enfrentamento do desconforto momentâneo. Ainda assim, considera que a dor transitória é pequena diante dos benefícios alcançados, especialmente quanto aos ganhos funcionais, à redução da perspectiva de intervenções cirúrgicas futuras e à ampliação da qualidade de vida.

O vídeo da 148ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#)

15.DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIACÃO INICIAL

Na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, o Comitê discutiu a incorporação da vosoritida para tratamento da acondroplasia, com ênfase nas incertezas quanto à população-alvo e ao melhor recorte etário, além das incertezas clínicas e econômicas para subsidiar uma decisão. Um ponto central da discussão foi a definição da faixa etária elegível, com questionamentos sobre a pertinência de delimitar a recomendação a partir de 5 anos de idade, tendo em vista que a maior parte das evidências clínicas disponíveis avaliou crianças ≥ 5 anos, e que há maior incerteza para idades menores, o que pode comprometer a extrapolação para faixas etárias mais jovens.

Também foram levantadas dúvidas sobre qual seria a idade ideal para início do tratamento e por quanto tempo o medicamento deveria ser utilizado, incluindo critérios para finalização, destacando-se a necessidade de relacionar a duração do uso ao fechamento epifisário, que pode variar entre indivíduos e entre meninos e meninas. Nesse contexto, embora o especialista tenha ressaltado a relevância do tratamento precoce em função de desfechos clínicos graves (como a discussão sobre descompressão do forame magno e risco de morte súbita), o Comitê registrou que não houve embasamento suficiente para sustentar a indicação em menores de 5 anos com o nível de evidência disponível, recomendando aprofundar a apresentação das evidências por faixa etária.

Por fim, houve preocupação expressiva com a relação custo-efetividade e com o alto impacto orçamentário, avaliados como desafiadores frente às incertezas sobre magnitude de benefício e definição de elegibilidade. Nesse sentido, foi sugerido que a indústria apresente, na CP, cenários econômicos alternativos (incluindo recortes a partir de 5 anos) e proposta mais competitiva de condições de oferta, uma vez que, em discussão, foram relatadas limitações na resposta da empresa quanto ao preço (mencionando importação direta e ausência de isenção de impostos).

16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 11 de fevereiro de 2026, deliberaram, por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em CP, a recomendação preliminar desfavorável à incorporação da vosoritida para tratamento da ACH em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.

Para a recomendação foram considerados as incertezas quanto à população-alvo e ao recorte etário (especialmente para menores de 5 anos), dúvidas sobre idade de início, duração e critérios de finalização do tratamento (relacionados ao fechamento epifisário), além de preocupações com a custo-efetividade e o alto impacto orçamentário frente às evidências disponíveis.

17. RETRATAÇÃO

O NATS responsável pela análise da demanda do vosoritida, vem por meio desta, com toda a transparência necessária, retratar-se frente à constatação da ocorrência de um fato relevante. Em relação à tecnologia vosoritida, o NATS havia inicialmente trabalhado apenas com a demanda interna advinda do MS. Após a conclusão do relatório, houve o recebimento da demanda externa vinda do fabricante do medicamento, também de responsabilidade do NATS. Diante da proposta de preço apresentada pelo demandante externo, foram necessários ajustes nos custos que haviam sido utilizados na execução da demanda interna, tendo sido a análise refeita e seus resultados apresentados na seção que antecedeu a Consulta Pública (CP).

Durante o período em que a CP estava em andamento, ao avaliar uma demanda adicional da CONITEC, o NATS observou que ocorreu um equívoco no processo de recálculo do modelo econômico que havia sido construído para atender à demanda interna. A análise do modelo identificou que os custos de tratamento foram contabilizados em duplicidade: via estados de saúde e custos de entrada no estado de saúde. Isso decorreu de um erro no preenchimento das equações de transição; o que por sua vez levou a uma superestimativa dos custos no braço que utilizou o medicamento vosoritida. Diante disso, o NATS refez todos os cálculos da análise econômica, ajustando as equações de transição e corrigindo a imputação duplicada dos custos.

Todos os demais aspectos referentes ao modelo foram também checados, sem que falhas de outra natureza fossem encontradas. Sendo assim, todos os demais dados, características e pressupostos foram mantidos inalterados. Os resultados decorrentes das novas análises (após a correção) são apresentados a seguir em sua completude.

Nenhuma das opções avaliadas (quadro 14) mostrou-se dominante ou dominada. O custo incremental da opção uso de vosoritida combinada ao tratamento de suporte em comparação com o tratamento de suporte isolado foi R\$ 14.414.219,18; por sua vez, a efetividade incremental desta comparação foi de 25,53 cm e o incremento em qualidade de vida (aferido pelo QoLISSY) foi de 10,77 pontos. Sendo assim, a RCEI para efetividade (por cm ganho por ano de vida) foi de R\$ 564.599,77, já a RCEI de R\$1.338.367,61 para qualidade de vida aferida pelo QoLISSY. A representação gráfica da análise de custo-efetividade se encontra na figura 3.

Quadro 14. Resultado da nova avaliação econômica realizada pelo NATS (custo-efetividade) - cálculo da retratação.

Dominância	Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (cm)	Efetividade Incremental	RCEI (efetividade em cm)	Efetividade incremental por QoLISSY	RCEI (QoLISSY)
Não dominada	Tratamento de suporte	R\$ 60.515,08	-	0,17	-	-	-	-
Não dominada (custo máximo)	Vosoritida + Tratamento de suporte	R\$ 14.474.734,26	R\$ 14.414.219,18	25,70	25,53	R\$ 564.599,77	10,77	R\$ 1.338.367,61
Não dominada Valores incorretos apresentados pré CP	Vosoritida + Tratamento de suporte	<i>*R\$ 28.082.329,02</i>	<i>*28.018.006,43</i>	25,70	25,53	<i>*R\$ 1.085.498,09/cm</i>	10,77	<i>*R\$ 2.601.486,21</i>

Fonte: Elaboração própria. Legenda: QoLISSY= *Quality of Life in Short Stature Youth*. RCEI= Razão de custo-efetividade incremental

Observação: Os valores incorretos apresentados nos resultados da avaliação econômica devido à duplicação na entrada das equações de transição estão em itálico e assinalados com * na última linha do quadro.

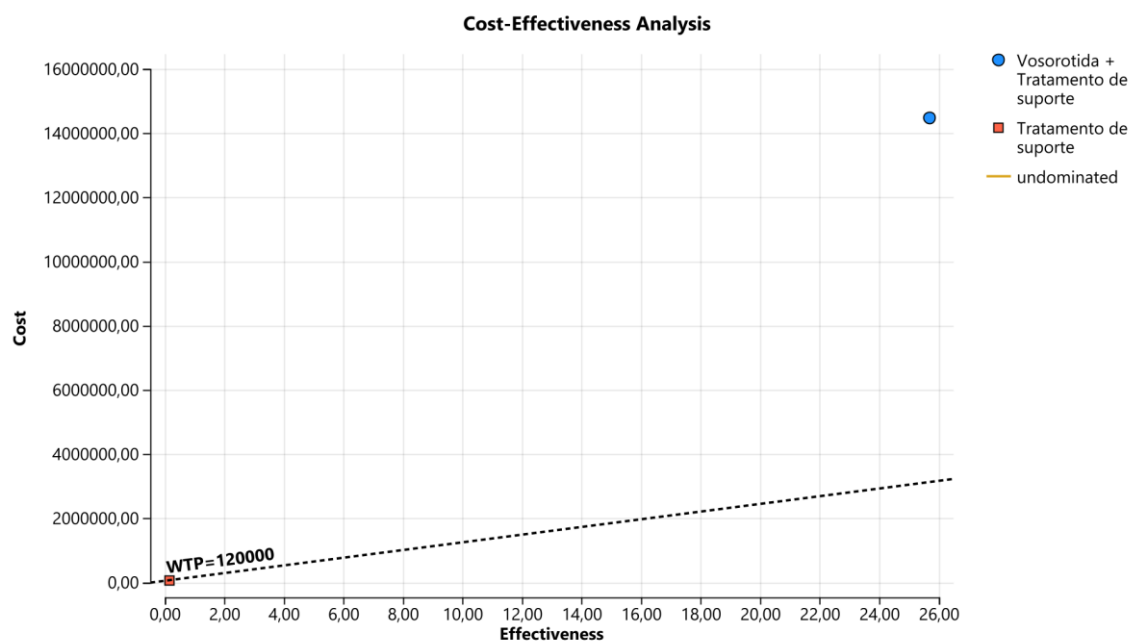


Figura 3. Representação gráfica da análise de custo efetividade empreendida pelo NATS (cálculo da retratação).

O NATS realizou análises de sensibilidade determinística e probabilística para os novos cálculos da avaliação econômica. Em relação à análise determinística, o fator de maior impacto na RCEI foi o custo do medicamento vosoritida (Figura 4). Já na análise de sensibilidade probabilística executada, observou-se que 100% dos valores obtidos se situavam acima do valor recomendado como limiar alternativo de disposição a pagar proposto pela CONITEC (de 3 vezes o PIB *per capita*, para condição rara) de cerca de R\$ 120 mil — ainda que este valor proposto pela CONITEC diga respeito à razão do custo em reais por QALY e não àquilo que foi mensurado aqui, colocar este no horizonte pode colaborar na percepção em perspectiva dos valores de RCEI encontrados.

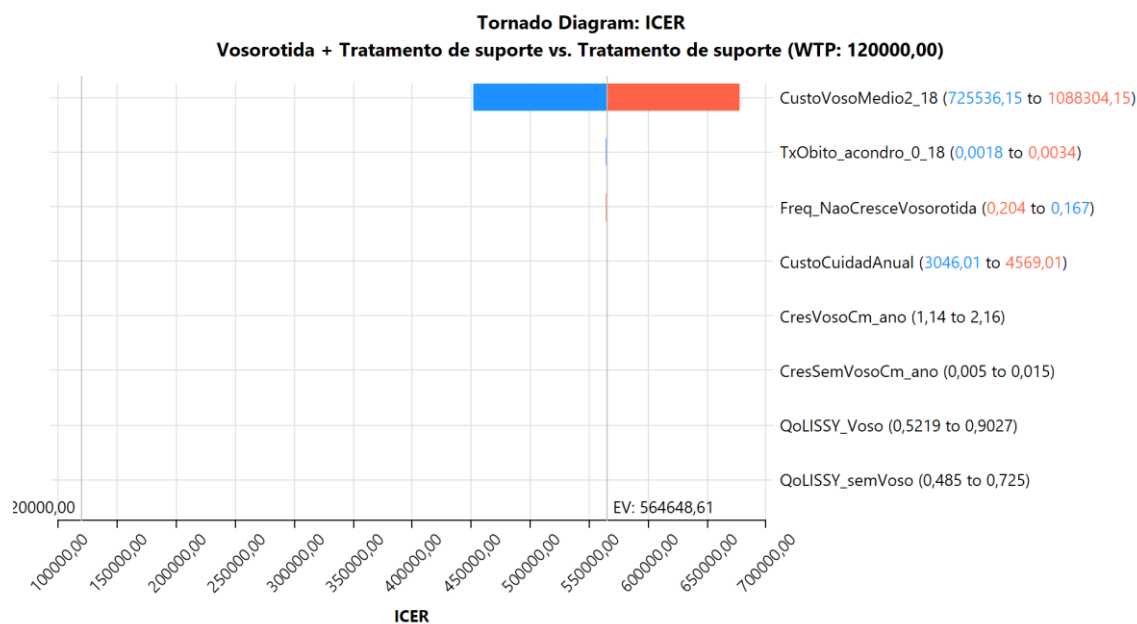


Figura 4. Análise de sensibilidade determinística da avaliação de custo efetividade realizada pelo NATS (demanda interna) - (cálculo da retratação).

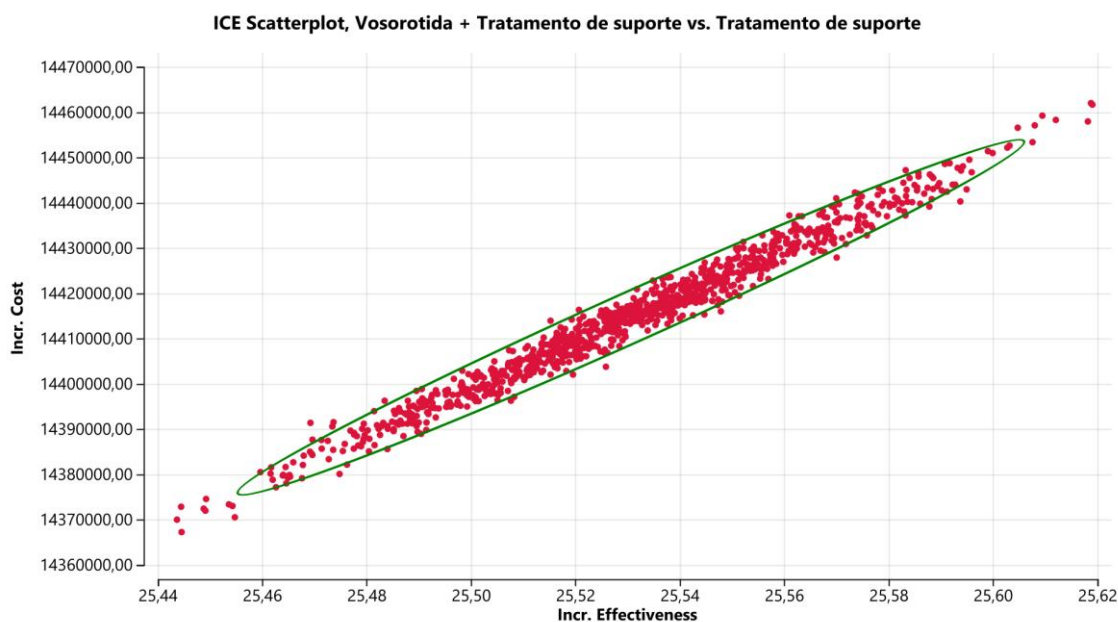


Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística da avaliação de custo-efetividade realizada pelo NATS (demanda interna) - (cálculo da retratação).

Ainda que o equívoco tenha resultado em uma superestimativa do valor da RCEI naquilo que foi anteriormente publicado no relatório preliminar, mesmo com o ajuste aplicado à modelagem, a RCEI obtida para a opção de tratamento com o vosoritida (adicionado ao tratamento de suporte), segue superior ao limiar de disposição a pagar sugerido para o tratamento de doenças raras.

Cabe ainda ressaltar que em nenhum momento as considerações sobre a análise das evidências ou a AIO foram impactadas pelo equívoco ocorrido na análise econômica. O NATS lamenta muito o ocorrido e se coloca à disposição para quaisquer apontamentos e esclarecimentos adicionais.

18. CONSULTA PÚBLICA

18.1 Método de análise de dados qualitativos

Na análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 12/2026, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

18.2 Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião

Na CP nº 12/2026, vigente no sítio eletrônico da Conitec de 10 a 30 de março de 2026, foram recebidas 14.266 contribuições, sendo seis excluídas por referirem-se a testes de formulário. As contribuições foram majoritariamente de

interessados no tema (6.347; 44,52%) e de pessoas que convivem ou cuidam de alguém com a condição de saúde (4.763; 33,4%), com idade entre 25 e 39 anos (6.019; 42,21%), que se identificam como mulher cisgênero (9.955; 69; 81%), brancas (9.102; 63,83%) e residentes na Região Sudeste do país (6.061; 42,5%) (Tabela 7).

Tabela 7. Caracterização dos participantes da CP nº 12/2026 - Vosoritida para o tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de seis meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.

Características	n (14.260)	%
Participante		
Interessados no tema	6.347	44,52
Profissional de saúde	1.516	10,63
Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde	4.763	33,4
Pessoa com a condição de saúde	636	4,46
Organização da Sociedade Civil	988	6,93
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	5	0,03
Empresa fabricante de outra tecnologia	5	0,03
Faixa etária		
Menor 18	301	2,11
18 a 24 anos	1.028	7,21
25 a 39 anos	6.019	42,21
40 a 59 anos	4.482	31,43
60 anos ou mais	810	5,68
Não informado	1.620	11,36
Identidade de gênero		
Mulher cisgênero	9.955	69,81
Homem cisgênero	4.077	28,6
Mulher transgênero	22	0,15
Homem transgênero	29	0,2
Não-binária	18	0,12
Intersexo	3	0,02
Outros	156	1,1
Raça/cor		
Branca	9.102	63,83
Parda	4.155	29,13
Preta	789	5,53
Amarela	176	1,24
Indígena	38	0,27
Regiões brasileiras		
Norte	709	4,98
Nordeste	2.299	16,12
Centro-Oeste	1.849	12,97
Sul	3.342	23,43
Sudeste	6.061	42,5

Fonte: CP nº 12/2026, Conitec.

A análise qualitativa considerou três eixos temáticos, a saber: opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec, experiência com o medicamento em avaliação e experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde indicada.

Entre os participantes, 143 responderam não possuir opinião formada sobre o tema. Contudo, dentre esses, 66 apresentaram argumentos favoráveis à incorporação da vosoritida, de modo que apenas 77 (0,53%) foram consideradas como “sem opinião”. Destes, 17 respondentes não justificaram o posicionamento e o restante apresentou respostas que reforçaram a ausência de posição sobre o tema ou informaram não possuir informações suficientes para opinar (Quadro 15).

Quanto às opiniões desfavoráveis à incorporação, 47 pessoas indicaram que o medicamento não deve ser incorporado, mas dentre esses respondentes, 37 apresentaram argumentos favoráveis à incorporação. Dessa forma, dez (0,07%) manifestaram-se desfavoravelmente e apenas um justificou a opinião destacando a ausência de evidências sobre a redução de complicações associadas à doença, a relevância dos eventos adversos, o elevado impacto orçamentário para o SUS, o desenvolvimento de outras tecnologias para a acondroplasia e a necessidade de restrição ao público-alvo, caso a tecnologia seja incorporada (Quadro 15).

Quadro 15. Opiniões desfavoráveis e sem opinião formada sobre a incorporação da tecnologia apresentadas na CP nº 12/2026.

Eixo	Códigos temáticos	Trechos ilustrativos
Sem opinião formada sobre à incorporação da tecnologia	Ausência de informações sobre o tema	“Não tenho conhecimento suficiente para opinar.” (Organização da Sociedade Civil)
Opinião desfavorável à incorporação da tecnologia	Ausência de evidências sobre a redução de complicações graves	“A incorporação do CNP para o tratamento da acondroplasia no SUS deve ser analisada com cautela, considerando critérios clínicos relevantes, custo-efetividade e, sobretudo, impacto em desfechos clinicamente significativos. Embora os estudos de fase 2 e 3 tenham demonstrado aumento na velocidade de crescimento linear, essa variável isolada não responde de forma adequada à pergunta PICO mais relevante para a condição: a redução de complicações graves, especialmente a compressão do forame magno, principal causa de mortalidade e de sequelas neurológicas graves, como tetraplegia, nessa população e morte precoce. A ACH permanece uma condição genética sem cura, como a forma de nanismo desproporcional, sem evidência de modificação do risco das complicações estruturais críticas que levam a morte. Até o momento, os dados publicados não demonstraram redução na necessidade de descompressão cirúrgica do forame magno (FM), procedimento já disponível no SUS e fundamental para prevenção de tal desfecho grave. Além disso, há limitações importantes na resposta ao tratamento conforme a idade, com estudos sugerindo menor benefício em meninas a partir de 8 anos. Efeitos adversos, como hipertricrose, também devem ser considerados no balanço risco-benefício. Soma-se a isso o alto custo da medicação, que impõe significativo impacto orçamentário ao sistema público, sem garantia de benefício proporcional em desfechos clínicos relevantes (como morte devido a compressão da junção craniocervical). Outro ponto crucial é o cenário terapêutico em evolução, com novas abordagens em desenvolvimento, incluindo moléculas orais e terapias de administração semanal já aprovada (FDA) e demonstram não inferioridade ou potencial superioridade em relação à tecnologia atual. Diante desse contexto, a incorporação irrestrita não se justifica. Uma alternativa mais racional seria sua indicação restrita a crianças menores de 3 anos ou crianças < 1 ano com risco iminente de compressão FM.” (Profissional de saúde)
	Relevância dos eventos adversos	
	Elevado impacto orçamentário	
	Desenvolvimento de outros medicamentos para acondroplasia	

	Restrição do público-alvo	
--	---------------------------	--

Fonte: CP nº 12/2026, Conitec.

O percentual de 99,38% (n=14.173) dos participantes da consulta pública se manifestou favoravelmente à incorporação da vosoritida no SUS, discordando da recomendação inicial da Conitec. Foi mencionada a necessidade da garantia de acesso à tecnologia por meio do SUS, considerando aspectos como o custo elevado do medicamento, a redução de barreiras de natureza econômica e judicial, com vistas a garantia de continuidade do tratamento e a promoção de celeridade para o acesso. Ainda no mesmo âmbito, foram referidos os princípios do SUS, equidade, integralidade e universalidade; o direito à saúde e o dever do Estado; e o atendimento de uma necessidade terapêutica. Os argumentos favoráveis também citaram o ganho de qualidade de vida; o ganho de funcionalidade, com ganho de autonomia e independência; a garantia de dignidade; a redução de complicações e comorbidades associadas à doença; a redução dos impactos biopsicossociais da doença, com promoção da inclusão social, redução dos efeitos do preconceito e do *bullying*, melhora da saúde mental e aumento da autoestima.

A gravidade da doença, envolvendo as limitações biopsicossociais e as comorbidades associadas à condição, também foi aludida. Foram mencionados aspectos relacionados à efetividade do medicamento, como a promoção do crescimento, o aumento da velocidade de crescimento, a redução da desproporção corporal, a redução das dores, o desenvolvimento motor, a melhora do quadro respiratório e a melhora da qualidade do sono. A importância da intervenção precoce e o avanço terapêutico, ressaltando o mecanismo de ação do medicamento, também foram referidos como argumentos.

Além disso, a possibilidade de economia de custos para o SUS, com a redução de procedimentos terapêuticos e o fato da vosoritida ser a única opção farmacológica de tratamento também constituíram argumentos favoráveis. Por fim, foram enviadas sugestões para a incorporação da tecnologia no SUS, como a definição de critérios para elegibilidade do tratamento, o monitoramento contínuo dos resultados pós-incorporação e a negociação de preço. (Quadro 16).

Uma característica desta consulta pública foram as manifestações declaradas de solidariedade por meio do envio de contribuições que ressaltaram o apoio à incorporação, a adesão a campanhas em prol da incorporação e o intuito de ajudar pessoas conhecidas que possuem a condição de saúde.

Quadro 16. Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia apresentadas na CP nº 12/2026.

Códigos temáticos			Trechos ilustrativos
Garantia de acesso pelo SUS	Custo elevado do medicamento		“A medicação auxilia muito, por ser cara, solicito que o SUS consiga disponibilizar. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução de barreiras de acesso	Econômica	“[...] Nenhuma pessoa deveria deixar de receber um tratamento por causa da falta de dinheiro. Quando o medicamento é disponibilizado pelo sistema público de saúde, todas as pessoas têm a mesma oportunidade de cuidar da própria saúde.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)

		Judicial	Garantia de continuidade do tratamento	“Acho que deve ser incorporada nos sus pela burocracia que é para conseguir pela justiça , e ainda correr o risco de ser suspensa assim como fizeram com meu filho, que tomava desde 4 anos, hj ele tem 6 e suspenderam. Para um tratamento que não pode interromper e assim como eu nem todos tem condições de contratar advogado particular.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
			Promoção de celeridade no acesso ao medicamento	“Estamos na luta para conseguir a vosoritida há mais de 1 ano, ainda sem sucesso. Toda essa morosidade leva um tempo precioso onde as crianças e adolescentes poderiam já estar sendo beneficiadas pelo tratamento da condição do nanismo. Acredito que oferecer o tratamento pelo SUS, garantiria o direito a medicação de forma mais acessível e rápida .” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Princípios do SUS	Equidade		“A incorporação no SUS é fundamental para garantir equidade (...) Sem o SUS, a maioria das crianças nunca teria acesso.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
		Integralidade		“[...] A oferta da vosoritida está alinhada ao princípio da integralidade , pois amplia o cuidado além do tratamento de sintomas, atuando na origem da condição. [...]” (Interessado no tema)
		Universalidade		“O SUS baseia-se na universalidade que quer dizer saúde para todos ” (Interessado no tema)
	Direito à saúde e dever do Estado			“Pouquíssimas famílias no Brasil hoje tem a possibilidade de arcar com custo alto desse medicamento, ficando assim, a mercê das consequências do problema. Se existe um medicamento é direito de todos terem acesso e dever do Estado fornecer pois pra isso existem recursos públicos provenientes dos inúmeros impostos pagos .” (Organização da sociedade civil)
	Atendimento de uma necessidade terapêutica			“ Não existe, atualmente, qualquer medicamento disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde capaz de atuar diretamente na fisiopatologia da acondroplasia .” (Profissional de saúde)
Ganho de qualidade de vida				“Criança que usa a vosoritida apresenta melhor crescimento, desenvolvimento mais próximo do esperado e menos problemas de saúde. Além disso, ganha mais independência para realizar atividades do dia a dia. Isso impacta diretamente na qualidade de vida. Por isso, o tratamento deve ser incorporado ao SUS.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) “Imprescindível para o mínimo da qualidade de vida. Falo do básico, como pentear os cabelos, fazer a própria higiene, vestir as roupas, amarrar os sapatos, diminuir as chances de cirurgia e procedimentos médicos, ter uma vida mais tranquila possível. O tratamento precoce deve acontecer para que tudo isso que citei seja possível, caso contrário, os centímetros que fariam a diferença, são perdidos.” (Interessado no tema)
Ganho de funcionalidade-de	Ganho de autonomia e independência			“As pessoas com este acometimento têm grandes benefícios com o uso desta medicação. O crescimento das epífises ósseas traz grande funcionalidade nas atividades de vida diárias, promovendo maior independência funcional , o que traz autonomia nas funções do dia a dia (social, trabalho, escola...). O mínimo grau de independência que um indivíduo consegue ganhar com o aumento da estatura (comprimento os membros) gera grande funcionalidade física, valorização pessoal e enriquece o desempenho das atividades executadas.” (Profissional de saúde)

Garantia de dignidade		“Acho que não preciso nem colocar aqui em pauta exemplos dos tipos de situações que pessoas com deficiência passam todos os dias. Eu como mãe de uma criança com acondroplasia e que já estou a anos lutando pela medicação digo que SIM para a saúde e a dignidade para minha filha e de todos que tem a Vosoritida como esperança de uma vida melhor.” “NÃO É APENAS SÓ CENTÍMETROS.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Redução de complicações e comorbidades associadas à doença		“[...] A vosoritida diminui as comorbidades como a compressão do forame magno o que evite cirurgias, adenoides, otites de repetição, dores de ouvido frequentes [...].” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) “Meu sobrinho tem 3 anos e teve muitas complicações desde o nascimento até o dia de hoje. Sérias complicações respiratórias, (pneumonia de repetição, apneia do sono severa, e otite de repetição que causarão alterações auditivas e neurológicas) complicações ortopédicas (andou sem apoio depois dos dois anos), dores nas articulações, alterações na coluna. Hoje ele toma medicação, a 3 meses e já notamos uma melhora na respiração, não teve mais otite e nem dores nas articulações, melhorou o equilíbrio e a força muscular. Ele também teve um ganho de 2 centímetros de altura em 3 meses de medicação onde ele vinha ganhando 1 centímetro a cada 6 meses.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) “[...] Mais do que estética, esse remédio ajuda no crescimento ósseo e previne sérias complicações de saúde, como problemas respiratórios, ortopédicos e neurológicos. [...]” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Redução dos impactos biopsicossociais da doença	Promoção da inclusão social	“[...] Houve melhora importante na participação em sala, na interação com outras crianças e na autonomia para realizar atividades. Antes, apresentava mais dificuldade de integração e cansaço, com o tempo, passou a brincar mais, participar das propostas e demonstrar mais disposição e força muscular, o crescimento das mãos foi importante para as atividades também. Além disso, ao longo desses anos, observamos menor necessidade auxílio para atividades, de adaptações pedagógicas e estruturais, o que favoreceu maior inclusão no ambiente escolar.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução dos efeitos preconceito e do bullying	“[...] os pacientes têm uma grande mudança de autoestima e como se relacionam com os seus pares. Tenho acompanhado alguns que ainda estão aguardando a disponibilidade da medicação e muitos se recusam sair de casa, ir a escola e relatam sintomas depressivos devido a forma que são enxergados na sociedade. O Bullying é frequente.” (Profissional de saúde)
	Melhora da saúde mental	“O remédio é essencial para a qualidade de vida, autonomia, futuro melhor e autoestima das crianças! O tratamento funciona, melhora a saúde mental e física e proporciona uma vida digna às crianças que precisam dele.” (Interessado no tema)
	Aumento da autoestima	“Tem apresentado uma evolução muito significativa com o uso do medicamento. Nota-se melhora no crescimento, e sua autoestima vem aumentando progressivamente.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Gravidade da doença	Limitações biopsicossociais	“A acondroplasia é frequentemente reduzida, de forma equivocada, à baixa estatura. No entanto se trata de uma displasia esquelética complexa, com repercussões funcionais, clínicas e psicossociais importantes ao longo de toda a vida. Não se trata apenas de ser baixo, mas de conviver com limitações físicas relevantes que

		comprometem a autonomia, a mobilidade, o autocuidado e a qualidade de vida.” (Profissional de saúde)
	Comorbidades associadas	“Além do crescimento, o tratamento atua na fisiopatologia da doença, contribuindo para redução e/ou prevenção de complicações associadas à acondroplasia, como alterações ortopédicas decorrentes do desenvolvimento esquelético desproporcional, apneia obstrutiva do sono, hipoplasia facial com repercussões em vias aéreas superiores, infecções respiratórias e otológicas recorrentes, dor crônica, além do risco de estenose do forame magno e compressão medular. Essas complicações estão diretamente relacionadas à morbidade e à necessidade de intervenções cirúrgicas ao longo da vida. Na ausência de tratamento modificador da doença, pacientes com acondroplasia permanecem expostos à progressão dessas complicações, com impacto cumulativo na funcionalidade, autonomia, qualidade de vida e saúde mental, além de maior utilização de serviços de saúde e intervenções ao longo da vida. Somam-se a isso dificuldades de inclusão social, episódios de discriminação e barreiras estruturais que se estendem até a vida adulta, com maior dificuldade de inserção no mercado de trabalho e impacto socioeconômico relevante.” (Profissional de saúde*)
Efetividade	Promoção do crescimento	“Sou pai de uma criança com acondroplasia que faz uso da vosoritida. Meu filho iniciou o tratamento em agosto de 2022, aos 2 anos e 3 meses, com 75 cm de altura. Em janeiro de 2026, aos 5 anos e 9 meses, ele estava com 98 cm, tendo crescido 23 cm no período, com média de aproximadamente 6,57 cm por ano. Essa velocidade de crescimento é semelhante ou até um pouco superior à média de crianças sem acondroplasia. Além do crescimento em altura, observamos melhorias importantes nas proporções corporais. A envergadura dele passou de 67 cm para 93 cm, aproximando-se cada vez mais da proporção observada em pessoas sem acondroplasia. [...]” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Aumento da velocidade de crescimento	“Este medicamento auxilia no aumento da velocidade de crescimento: O medicamento permite que as crianças cresçam, em média, até 1,5 cm a mais por ano do que sem o tratamento. [...]” (Profissional de saúde)
	Redução da desproporção corporal	“[...] Com o uso do novo medicamento em algumas crianças, já é possível observar benefícios importantes. Muitas apresentam membros mais proporcionais e algumas estão acompanhando o crescimento de crianças sem a condição. Isso pode ajudar a reduzir complicações no desenvolvimento motor, diminuir riscos como hidrocefalia, deformidades nos membros e dores. No longo prazo, essa melhora na proporção corporal pode trazer mais autonomia e qualidade de vida, permitindo que o adulto tenha uma estatura que facilite a realização de atividades funcionais e reduza a necessidade de adaptações em ambientes públicos e privados.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução das dores	“Vosoritida mudou a vida da minha filha, ela tem acondroplasia e não sente mais dores [...]” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Desenvolvimento motor	“Minha filha tem Acondroplasia. Ela iniciou tratamento com 10 meses de idade. Antes do tratamento, com essa idade, não sustentava nem o pescoço. Passou meses sem se desenvolver. Após o início o tratamento, em 15 dias já sustentava o pescoço, ficou bem firme. Com 1 mês de tratamento já começou a sentar. Em 2 meses de tratamento já começou a engatinhar. Com 4 meses de tratamento já começou a andar com apoio. E aos 1 ano e 9 meses

		de idade começou a andar sem apoio. Aos 2 anos já atingiu o marco de desenvolvimento de uma criança típica. [...] (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Melhora do quadro respiratório	“Tenho acompanhado criança que usa vosoritida e que passou a ter crescimento igual às crianças típicas. [...] Desaparecimento dos problemas respiratórios e apneia do sono. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Melhora da qualidade do sono	“[...] Sou pai do Benício, de 3 anos, diagnosticado com acondroplasia, e atualmente ele faz uso da medicação. Desde o início do tratamento, temos observado melhorias muito significativas em diversos aspectos da sua saúde e do seu desenvolvimento. [...] Houve também uma melhora clara na qualidade do sono , algo que antes era motivo constante de preocupação para nossa família.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Importância da intervenção precoce		“O medicamento deve ser fornecido através do SUS, uma vez que deve ser aplicado na criança dentro de uma janela adequada de crescimento.” (Interessado no tema) “[...] E os dados internacionais, onde a vosoritida já é administrada a partir de 6 meses de idade, e não 2 anos, ganha ainda mais relevância, pois nos estudos fica muito claro que o período de melhor impacto de qualquer terapia proposta deve estar entre 0 e 5 primeiros anos, o que intuitivamente recomenda o uso mais precocemente possível, desde que os dados de segurança assim permitam. [...] (Profissional de saúde)
Avanço terapêutico	Mecanismo de ação do medicamento	“A incorporação da Vosoritida representa um avanço sem precedentes no tratamento da acondroplasia, pois é a primeira terapia farmacológica que atua diretamente na fisiopatologia da condição. Enquanto as abordagens atuais no SUS são majoritariamente reativas (tratando complicações ortopédicas e neurológicas após sua instalação), a Vosoritida atua de forma proativa e etiológica.” (Profissional de saúde)
Economia de custo para o SUS	Redução de procedimentos terapêuticos associados à doença	“[...] Esse tratamento precoce vai diminuir a necessidade de atendimentos, terapias e mais custos para o sistema de saúde no futuro. Visto que pessoas com acondroplasia, precisam de acompanhamento especializado durante toda vida. [...]” (Profissional de saúde) “Peço que a Conitec e o Ministério da Saúde considerem não apenas o custo imediato do medicamento, mas também o potencial de reduzir cirurgias, internações e complicações ao longo da vida [...].” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Única opção farmacológica de tratamento		“O Vosoritida é atualmente o único medicamento que atua diretamente na causa da Acondroplasia, ajudando a melhorar o crescimento ósseo. Antes dele, o tratamento era basicamente: acompanhamento médico, cirurgias ortopédicas, tratamento das complicações. Ou seja, não havia um remédio que agisse no problema genético do crescimento.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Sugestões para incorporação da tecnologia no SUS	Definição de critérios para elegibilidade do tratamento	“A Casa Hunter entende que a vosoritida deve ser incorporada ao SUS [...] Embora o relatório preliminar aponte incertezas relevantes, especialmente para crianças menores de 5 anos, ele próprio reconhece sinal favorável de benefício clínico, ausência de piora da proporcionalidade corporal e inexistência de alternativa medicamentosa específica no SUS. Nesse contexto, a ausência de

	Monitoramento contínuo dos resultados pós-incorporação	evidências maduras para todos os desfechos de longo prazo não deve ser interpretada como ausência de benefício, sobretudo em uma condição rara, crônica e progressiva. Por isso, parece mais adequado discutir uma incorporação condicionada, com critérios claros de elegibilidade , eventual priorização de subgrupos com maior robustez de evidência, negociação de preço e monitoramento de resultados em mundo real, em vez de manter a não incorporação integral da tecnologia. ” (Organização da Sociedade Civil)
	Negociação de preço	

Fonte: CP nº 12/2026, Conitec.

O segundo eixo dessa análise considera as contribuições sobre a experiência com a tecnologia avaliada. Entre os participantes, 3.840 (27%) afirmaram ter tido experiência com a vosoritida.

Os efeitos positivos da vosoritida foram associados à efetividade do medicamento, com promoção do crescimento e ganhos de velocidade do crescimento, aumento do crânio, da estatura e da envergadura, melhora da desproporção corporal, desenvolvimento motor, aumento do tônus muscular e alinhamento da coluna, bem como de melhora do quadro respiratório e da qualidade do sono. Ainda em termos de efetividade do medicamento, os respondentes consideraram o ganho de funcionalidade, com ganho de autonomia e independência para a realização de atividades cotidianas, como higiene pessoal e atividades escolares, e ganho de mobilidade. De acordo com os relatos, após o início do tratamento foi observado um aumento na curva de crescimento de crianças com acondroplasia, ao ponto de se aproximarem ao desenvolvimento de crianças sem a condição.

Foram citados também ganhos em qualidade de vida, a redução de complicações e comorbidades associadas à condição, como redução de dores, principalmente ósseas, em membros inferiores (pés e pernas), nas articulações e na coluna, e redução de complicações respiratórias, otorrinolaringológicas, neurológicas e ortopédicas. A redução de necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos e de internações também foi referida nas contribuições.

Devido ao conjunto de benefícios clínicos proporcionados pelo medicamento, os participantes destacaram expressivamente os ganhos em qualidade de vida e da redução dos impactos biopsicossociais da doença, tanto para as pessoas com a condição, quanto para seus familiares e cuidadores. Nesse sentido, referiram a promoção da inclusão social, a redução dos efeitos do preconceito e do *bullying*, o aumento da autoestima e a melhora da saúde mental.

Por se tratar da única alternativa farmacológica para a condição e com a percepção de amplo benefício, familiares e cuidadores demonstraram expectativa de melhora da doença com o início do tratamento, bem como a criação de perspectivas futuras de maior inclusão social e qualidade de vida para pessoas com acondroplasia. Os participantes também consideraram a segurança do tratamento, uma vez que avaliaram um perfil de tolerabilidade favorável (Quadro 17).

Quadro 17. Experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada na CP nº 12/2026.

Códigos temáticos			Trechos ilustrativos
Efetividade	Promoção do crescimen-to	Aumento da velocidade do crescimento	“Seu uso está associado a aumento consistente da velocidade de crescimento , com potencial impacto

			positivo na estatura final e na proporcionalidade corporal.” (Profissional de saúde)	
	Aumento craniofacial		“Houve também uma mudança no rosto, diminuiu a hipoplasia facial, seu rosto ficou mais proporcional a sua cabeça. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Aumento da estatura		“O medicamento foi transformador: além de reduzir drasticamente as dores que ela sentia, o ganho de estatura trouxe uma autonomia física que a tornou muito mais independente.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Aumento de envergadura		“A envergadura dela melhorou muito, a mão dela conseguiu alcançar o topo da cabeça , que ela não conseguia antes da medicação [...]” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Melhora da desproporção corporal		“Na acondroplasia, os membros superiores são desproporcionais ao tronco. Isso interfere diretamente em atividades simples: alcançar objetos, vestir-se sozinho, realizar a própria higiene íntima. Após o início do tratamento com vosoritida, observou-se crescimento progressivo e paralelo da estatura e da envergadura, com ganho total de 16 cm na amplitude dos braços. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Alinhamento da coluna		“Minha filha começou a usar o vosoritida com 1 ano de idade, antes da medicação ela tinha muita dificuldade de se equilibrar, a coluna era bem curvada e quase não tinha equilíbrio pra ficar em pé. [...] Logo que começou a usar as melhorias foram começando a aparecer, a coluna dela melhorou, ela conseguiu ficar em pé e se equilibrar em pouco tempo de uso da medicação. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Aumento do tônus muscular		“Conseguir sentar, conseguir se alimentar melhor por ter melhorado o tônus muscular de forma geral (incluindo músculos mastigatórios).” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Desenvolvimento motor		“Aumento na velocidade de crescimento, maior, envergadura, melhor proporção dos membros, autonomia para vestir-se e realizar sua própria, higiene , melhora na coordenação motora para fazer as atividades escolares , maior mobilidade, nos joelhos e quadris, permitindo correr e, caminhar maiores distâncias sem dor , melhora na resistência a doenças respiratórias.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Ganho de funcionalidade	Ganho de auto-nomia de independência	Ganho de mobilidade	
	Ganho de funcionalidade	Ganho de autonomia de independência	Atividades cotidianas	Higiene pessoal
Atividades escolares				

					exposição a possíveis abusos.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Melhora do quadro respiratório				“Acompanho uma paciente que iniciou o tratamento aos 6 meses de vida, hoje com 1,5 ano já teve melhora da função respiratória devido ao crescimento facial já otimizado com o tratamento.” (Profissional de saúde)
	Melhora da qualidade do sono				“Melhora da qualidade do sono por ter reduzido drasticamente o roncar e parte respiratória. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Redução de complicações e comorbidades associadas à doença	Redução de dores				“Melhora e até mesmo regressão de dores ósseas. ” (Profissional de saúde) “Acabaram as dores nas articulações , principalmente no joelho , ela não conseguia caminhar mais que uma quadra e pedia colo.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Complicações respiratórias				“Diminuição da hipoplasia facial, além de alívio na pressão no sistema auditivo (diminuição DRÁSTICA de infecções de ouvido) e respiratório (DESAPARECIMENTO POR COMPLETO DE APNEIA DO SONO. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Complicação otonorrinolaringológicas				“Antes do tratamento, apresentava diversas internações por otite, pneumonia e bronquiolite. Após o uso, essas intercorrências diminuíram drasticamente. Também houve melhora no forame magno, que antes era estreito. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Complicações neurológicas				“Houve melhora significativa na saúde respiratória. Antes do tratamento, apresentava diversas internações por otite, pneumonia e bronquiolite. Após o uso, essas intercorrências diminuíram drasticamente. Também houve melhora no forame magno, que antes era estreito.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Complicações ortopédicas				“Meu filho tem genu varo com isso ele sentia muitas dores, desde quando iniciamos o tratamento podemos observar a melhora a olho nu mesmo, deixando as pernas alinhadas. Hoje ele não sente dores constantes nas pernas consegue correr, jogar bola de futebol que ele tanto ama sem sentir dores.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Redução de cirurgias e internações					“Melhora no varo da perna esquerda (inclusive evitando uma cirurgia de osteotomia que estava planejada a época. ” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Ganho de qualidade de vida					“Melhora a qualidade de vida das crianças , reduzindo dores crônicas e complicações associadas ao nanismo.” (Interessado no tema)
Redução dos impactos	Promoção da inclusão social				“Principal aspecto é a melhora da autoestima. Crianças com Acondroplasia costumam ser
	Redução dos efeitos preconceito e do bullying				

biopsicossociais da doença	Melhora da saúde mental	depressivas, sofrer muito <i>bullying</i>, e têm muitos problemas psicológicos. Tudo isso melhora com o tratamento” (Profissional de saúde)
	Aumento da autoestima	
Segurança do tratamento		“Outro aspecto positivo é que, até o momento, o perfil de segurança observado tem sido globalmente aceitável , com predomínio de eventos adversos leves e transitórios , especialmente reações no local da aplicação, o que reforça a viabilidade do uso com monitoramento clínico.” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 12/2026, Conitec.

Com relação aos efeitos negativos e dificuldades associados à vosoritida, os participantes apontaram dificuldades de acesso, devido ao custo elevado e à indisponibilidade do medicamento no SUS. Para os respondentes, essas barreiras geram um cenário em que a única forma de aquisição possível é por via judicial, que implica em processos burocráticos, acesso desigual e riscos de descontinuidade do tratamento. Além disso, mencionaram dificuldades de uso da tecnologia que, considerando a administração (subcutânea e contínua), o acompanhamento profissional de forma contínua e a necessidade de armazenamento do medicamento em temperatura controlada. Como eventos adversos, foram apontados dor e vermelhidão temporários no local da aplicação, hipotensão, hipertricrose e náuseas. Ainda assim, foi amplamente descrito que esses eventos são manejáveis e transitórios, de modo que não comprometem a adesão ao tratamento. Outros aspectos negativos destacados trataram sobre a insuficiência de evidências a longo prazo sobre os efeitos do tratamento e a restrição da indicação de idade para realizar a terapia (Quadro 18).

Quadro 18. Experiência dos participantes acerca dos efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada na CP nº 12/2026.

Códigos temáticos			Trechos ilustrativos
Dificuldades de acesso	Custo elevado do medicamento		“O principal ponto de dificuldade está no acesso à medicação, que atualmente é extremamente restrito devido ao alto custo e à necessidade de judicialização. Isso gera insegurança para as famílias, risco de interrupção do tratamento e desigualdade no acesso, já que nem todos conseguem garantir esse direito.” (Interessado no tema) “O aspecto negativo é ela não estar incorporada ao SUS, pois a família fica receosa com a possibilidade da interrupção do tratamento.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Acesso por via judicial	Descontinuidade do tratamento	
	Indisponibilidade no SUS		
Dificuldades relacionadas ao uso do medicamento		Administração	“Até o momento, os aspectos negativos observados com o uso da vosoritida estão principalmente relacionados à necessidade de administração subcutânea diária e à adaptação inicial das crianças e famílias a essa rotina de tratamento. Como ocorre com outros tratamentos crônicos, isso exige adesão, orientação adequada e acompanhamento médico regular.” (Profissional de saúde)
		Armazenamento	“Todo o treinamento a respeito das aplicações e do armazenamento foram fornecidos pelo Programa Horizontes. O armazenamento precisa ser em ambiente de temperatura controlada, mas nada que impeça uma família de realizar.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
		Acompanhamento contínuo	
Eventos adversos			“Dor no local da aplicação e queda da pressão, contornados com medidas simples, como aplicação da medicação antes de dormir. Nenhum paciente teve reação grave ou precisou interromper o

	tratamento por conta de dor ou hipotensão. ” (Profissional de saúde) “Eventos como vômitos, queda de pressão arterial e relato de hipertriglicose. ” (Profissional de saúde)
Incertezas das evidências a longo prazo	“ Ainda existem incertezas relacionadas aos desfechos de longo prazo, especialmente no que diz respeito ao impacto final sobre a estatura adulta e à possível modificação de complicações clínicas associadas à acondroplasia, uma vez que os dados disponíveis ainda são limitados em seguimento prolongado.” (Profissional de saúde)
Restrição da indicação de idade para o tratamento	“Do ponto de vista clínico, a experiência prática pessoal reforça os dados da literatura. A resposta ao tratamento tende a ser significativamente mais expressiva quando iniciada em fases precoces da vida, enquanto seu início em fases mais tardias — especialmente após o avanço puberal — apresenta benefício mais limitado. Como exemplo, observa-se que, em alguns casos, mesmo na presença de epífises ainda abertas na adolescência, o potencial de resposta já se encontra reduzido, o que pode inclusive influenciar a decisão de não iniciar o tratamento.” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 12/2026, Conitec.

O terceiro e último eixo considera as contribuições sobre a experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde. Nesse caso, 743 (5,2%) participantes relataram ter tido experiência com outras tecnologias como medicamentos (somatropina) e procedimentos (fisioterapia e cirurgias ortopédicas de alongamento ósseo) no contexto do acompanhamento clínico multidisciplinar, bem como os seus respectivos aspectos positivos ou negativos.

Como aspectos positivos, os respondentes destacaram o ganho de qualidade de vida, com suporte e orientação para familiares e cuidadores por meio da fisioterapia, e o ganho de funcionalidade com fisioterapia e uso de somatropina. No tratamento de complicações da acondroplasia, foi relatado o manejo de dores e de complicações associadas à doença proporcionado pela fisioterapia e acompanhamento clínico, que atuam com o monitoramento e intervenção desses quadros, quando necessário. Assim, referiram a necessidade de assistência multiprofissional para monitorar o crescimento, condições ortopédicas, neurológicas e respiratórias, bem como promover intervenções e manejo de sintomas.

Ademais, citaram a promoção do crescimento proporcionada, com aumento da velocidade de crescimento, com uso de somatropina, e ganho de estatura e melhora de desproporções e deformidades corporais com procedimentos de alongamento ósseo (Quadro 19).

Quadro 19. Experiência acerca dos efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o tratamento da acondroplasia na CP nº 12/2026.

Códigos temáticos	Tecnologias	Trechos ilustrativos
Ganho de qualidade de vida	Fisioterapia	“Essas alternativas ajudaram no cuidado geral da saúde e ofereceram algum suporte inicial, com orientações necessárias para uma melhor qualidade de vida. Sendo importantes principalmente quando não há acesso a tratamentos mais completos.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)

Ganho de funcionalidade		Somatropina	“Auxílio no manejo das complicações, melhora funcional e acompanhamento do desenvolvimento do paciente.” (Profissional de saúde)
		Fisioterapia	“ Melhora funcional e da mobilidade: intervenções como fisioterapia ajudam no desenvolvimento motor, equilíbrio e autonomia nas atividades do dia a dia.” (Organização da sociedade civil)
		Alongamento ósseo	“ Ganho de estatura e maior funcionalidade – mais adequação à faixa de estatura que se adequa a equipamentos, estruturas, ambientes, e serviços acessíveis apenas a pessoas de estatura considerada ‘normal’” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Manejo de dores e de complicações associadas à doença		Fisioterapia	“No momento nenhuma, apenas fisioterapia para amenizar as dores diárias da coluna, braços e pernas. ” (Pessoa com a condição de saúde)
Promoção do crescimento	Aumento da velocidade de crescimento	Somatropina	“A partir da experiência com o uso da somatropina em pacientes com acondroplasia, observa-se como principal aspecto positivo um discreto aumento na velocidade de crescimento em parte dos casos , especialmente nos primeiros anos de uso. Além disso, trata-se de uma terapia com perfil de segurança já amplamente conhecido na prática clínica , o que facilita seu manejo e acompanhamento. ” (Profissional de saúde)
	Ganho de estatura	Alongamento ósseo	“ Ganho de estatura total (+13cm), correção de deformidades nas pernas (geno varo), melhora na proporcionalidade corporal a partir do alongamento dos braços , melhorias na qualidade de vida (autonomia, prevenção de dores).” (Pessoa com a condição de saúde)
	Melhora de desproporções e deformidades corporais		

Fonte: Consulta Pública nº 12/2026, Conitec

Quanto aos aspectos negativos, os respondentes enfatizaram a efetividade limitada dessas outras tecnologias, tendo em vista que elas não agem sobre a causa da doença, pois atua, principalmente, no manejo de sintomas da acondroplasia e de comorbidades associadas. No caso do alongamento ósseo, foi mencionado o caráter invasivo dessa intervenção, além das dores e complicações associadas. Por ser um tratamento prolongado, o procedimento foi considerado desafiador, uma vez que pode acarretar inflamações, limitações na mobilidade e na autonomia diária, sequelas e perda de qualidade de vida da pessoa com acondroplasia (Quadro 20).

Quadro 20. Trechos ilustrativos sobre a experiência acerca dos efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o tratamento da acondroplasia na CP 12/2026.

Códigos temáticos	Tecnologias	Trechos ilustrativos
Efetividade limitada	Fisioterapia	“Destaca-se que os resultados costumam ser limitados por não atuarem diretamente na causa da doença , focando mais no controle dos sintomas e na melhora funcional.” (Profissional de saúde)
	Alongamento ósseo	“Melhora a altura e parte da funcionalidade, mas não elimina comorbidades da doença que continuam ativas e promovendo desafios importantes de saúde e longevidade para pacientes.” (Profissional de saúde)
	Somatropina	“Como presidente do Instituto Amor e Carinho, reforço que o uso do hormônio do crescimento (GH) na acondroplasia não apresenta os resultados esperados, pois a condição não é causada por deficiência hormonal, mas por uma mutação genética no receptor FGFR3 . A somatropina atua em uma via metabólica diferente e não consegue ‘destravar’ o sinal que impede o desenvolvimento ósseo, resultando em ganhos de estatura irrisórios, geralmente entre 3 e 5 centímetros após anos de tratamento. Além da baixa eficácia, o uso prolongado pode acentuar a desproporcionalidade física e causar efeitos colaterais como

		dores articulares e resistência à insulina , sem tratar a raiz do problema.” (Organização da Sociedade Civil)
Dores e complicações	Alongamento ósseo	“Muita dor durante o processo inteiro, cicatrizes e limitações de movimentos que perduram até hoje (anos após a cirurgia), não houve correção/melhoria de outras comorbidades associadas à acondroplasia e que afetam diretamente na qualidade de vida, infecções e alergias causadas pelo material dos pinos, cirurgia invasiva posterior para biópsia decorrente de suspeita de osteomielite (infecção) nos braços (associada ao material dos fixadores), diversas internações e procedimentos cirúrgicos durante o processo inteiro (mais de 9 no total - gastos extras, desconfortos, exposição ao ambiente hospitalar, riscos cirúrgicos...).” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) “Entre os problemas mais comuns estão infecções recorrentes no sítio cirúrgico e ao redor dos pinos do fixador externo, frequentemente exigindo antibioticoterapia e cuidados locais prolongados. Além disso, trata-se de um tratamento longo e invasivo, que geralmente requer o uso de fixadores externos por períodos prolongados, frequentemente superior a seis meses, associado a dor, limitações importantes de mobilidade durante o tratamento e impacto significativo na rotina da criança e da família. Na prática clínica, apesar do aumento estatural obtido com o procedimento, muitas vezes não se observa melhora proporcional na qualidade de vida durante o longo período de tratamento, especialmente devido à morbidade associada, às múltiplas intervenções necessárias e ao tempo prolongado de recuperação.” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 12/2026, Conitec.

O Comitê de Medicamentos encaminhou o tema para a consulta pública com a expectativa de obter informações sobre dificuldades de aplicação e de armazenamento do medicamento, idade de início do tratamento, impactos do uso do medicamento na saúde e na qualidade de vida, formas de acesso e detalhes sobre interrupções no uso.

Nas contribuições sobre experiência e opinião, a aplicação do medicamento (administração diária e subcutânea) e o armazenamento em temperatura controlada foram considerados pelos participantes como dificuldades de fácil superação. Quanto à idade de início do tratamento, foi mencionada a importância de iniciar precocemente o tratamento para que seja obtido o máximo de efetividade possível. A melhora do estado de saúde e da qualidade de vida compreenderam os argumentos mais recorrentes, tanto no âmbito geral das contribuições quanto naquelas situadas no eixo da experiência com a tecnologia. Nesse sentido, a promoção do crescimento e sua reverberação positiva na saúde, especialmente por reduzir agravos, comorbidades e gerar autonomia, constituiria um fator de promoção da qualidade de vida pela amenização das consequências biopsicossociais decorrentes da doença. A interrupção do uso foi mencionada como uma dificuldade em casos de obtenção do medicamento por via judicial, com relatos de intervalos prolongados e de descontinuidade do tratamento.

18.3 Contribuições acerca das evidências clínicas e estudos econômicos

Sobre as contribuições da consulta pública acerca das evidências clínicas e estudos econômicos, os principais pontos abordados foram os seguintes:

a) Existência de uma necessidade não atendida na população com acondroplasia e a existência de evidências sobre resultados no crescimento obtido pelos pacientes tratados com a tecnologia avaliada (vosoritida);

- b) Apresentação de evidências clínicas de estudos não controlados e de mundo real que demonstrariam eficácia tanto em desfechos já avaliados no ensaio pivotal de Savarirayan *et al.* (e os estudos dele derivados)²¹⁻²⁷, como em outros aspectos como alongamento de apêndices locomotores, alterações craniofaciais e alinhamento da coluna;
- c) As particularidades inerentes aos estudos clínicos em doenças raras e a possibilidade de flexibilização da avaliação das evidências científicas disponíveis no contexto específico;
- d) Críticas às análises econômicas, em particular à não inclusão de custos indiretos advindos da acondroplasia;
- e) Proposta do fabricante da tecnologia de novo preço com desconto;
- f) Proposta de Acordo de Acesso Gerenciado feita pelo fabricante da tecnologia;
- g) Restrição na rede de diagnóstico e atendimento destes pacientes (e daqueles com doenças raras em geral), pois aspectos como diagnóstico tardio e acesso inadequado a exames e tratamentos complementares penalizam os pacientes e reforçam a desigualdade no acesso. O investimento na formação de profissionais da atenção primária, assim como o provimento de exames, tratamento complementar e acesso a especialistas permitiriam diagnósticos mais precoces e melhora dos desfechos clínicos.

Foram anexados 231 arquivos enviados à consulta pública. A maioria foi de familiares de pessoas com acondroplasia, os quais anexaram fotos (116 arquivos), curvas de crescimento, Rx ósseos, laudos de exames e laudos de profissionais da saúde sobre casos específicos (62 arquivos). O fabricante do medicamento anexou 3 arquivos: um arquivo em *power point* denominado “Atualizações Evidências Científicas vosoritida”, um relatório com propostas e considerações da companhia e outro com 13 artigos científicos (todos citados no relatório supracitado). Ainda em relação a artigos científicos foram 25 arquivos individuais deste tipo no total, porém encontrou-se uma duplicidade relevante entre os títulos anexados. Destes vinte e cinco arquivos, apenas nove referências foram extraídas.

Houve ainda uma manifestação da Casa Hunter, uma da Atópicos Brasil e, dentre as sociedades profissionais, apenas a manifestação da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM). Quatro contribuições individuais de profissionais médicos foram apresentadas e cinco manifestações de Secretarias Estaduais de Saúde dos seguintes estados BA, CE, PA, MG e SP (deste último foram cinco arquivos iguais).

Foram submetidos também uma nota técnica produzida provavelmente num contexto de solicitações de medicamento, um arquivo não identificado com considerações técnicas, um folder de propaganda sobre a tecnologia, dois arquivos com *prints* de tela com referências bibliográficas sobre a tecnologia vosoritida, o relatório preliminar sobre vosoritida para a sociedade, um resumo em português simplificado de um ECR publicado sobre a tecnologia e um pôster apresentado em um congresso internacional.

18.3.1 Contribuição da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM)

Em sua contribuição a SBGM mostrou-se favorável à incorporação da tecnologia, mencionando dados de cerca de 700 pacientes tratados com vosoritida, demonstrando consistência entre os dados dos estudos clínicos (incremento na velocidade de crescimento anual de aproximadamente 1,82 cm/ano) e os resultados da prática médica. Essa convergência reforça a robustez das evidências favoráveis.

Menciona ainda estudos publicados em 2026^{55,56} que trariam evidências de possíveis benefícios na redução do *genu varo* e na morfologia da coluna vertebral, duas complicações frequentes ao longo da vida dos pacientes com acondroplasia. Mencionam ainda que no estudo de Savarirayan *et al.* (2024)²⁷, 119 participantes com acondroplasia tratados com vosoritida, em média por 4 anos, mostraram melhora no escore físico e social da escala de qualidade de vida para crianças com baixa estatura em comparação ao esperado para os indivíduos não tratados.

Destaca ainda que o relatório preliminar da CONITEC indicou uma menor disponibilidade de evidências naqueles com <5 anos. E argumenta que além do estudo conduzido por Savarirayan *et al.* (2024)²⁷, que incluiu indivíduos entre 3 e 59 anos, os estudos de mundo real conduzidos por Reincke *et al.* (2025), Chen *et al.* (2025), Rua *et al.* (2025) e Sawamura *et al.* (2025)^{29–31,57} avaliaram o efeito da medicação em crianças com menos de 5 anos e não identificaram diferenças relevantes na resposta terapêutica em função da idade.

Ressalta-se que, em relação às referências bibliográficas citadas no texto, os dois artigos de Savarirayan *et al.* já haviam sido incluídos e analisados neste relatório. Reincke *et al.* (2025)³⁰, Rua *et al.* (2025)³¹ e Sawamura *et al.* (2025)²⁹ também foram incluídos como evidências adicionais, já os demais não foram incluídos no presente relatório pelo NATS, pois são estudos que não haviam sido publicados no momento da realização do relatório e/ou não preencheram os critérios da pergunta PICO elaborada pelo NATS, principalmente por avaliarem desfechos não pré-especificados, e envolverem populações parcialmente fora da faixa etária da demanda interna.

Em relação a aspectos econômicos a contribuição da SBGM trouxe os seguintes pontos:

“A avaliação econômica apresentada no relatório estimou uma razão de custo efetividade incremental de aproximadamente R\$ 2,6 milhões por QALY, com previsão de impacto orçamentário projetado para cinco anos entre R\$ 755 milhões e R\$ 922 milhões, dependendo do cenário de adoção considerado. Na análise apresentada pelo demandante externo, considerando um maior número de pacientes tratados, o impacto poderia atingir aproximadamente R\$ 2,4 bilhões em cinco anos. Os valores são considerados elevados dentro dos parâmetros usualmente discutidos para incorporação de tecnologias no SUS, entretanto cabe ressaltar que não existe tratamento medicamentoso alternativo para a acondroplasia disponível no SUS, sendo o manejo baseado em intervenções direcionadas às complicações da doença, que podem ser incapacitantes e até letais”.

Ressaltamos que os valores encontrados em avaliações econômicas de medicamentos de alto custo, algo frequentemente utilizados em doenças raras e ultrarraras podem, não infrequentemente, alcançar a casa dos milhões. As análises conduzidas seguem metodologias específicas que são dinâmicas e ao longo dos anos progridem na tentativa de

capturar mais adequadamente particularidades quer das doenças, quer das tecnologias, dentro disso as morbidades e a mortalidade das doenças são sempre aspectos prioritários nos modelos e análises empreendidas. Entretanto, a possibilidade de utilização destes desfechos nas avaliações econômicas depende essencialmente da existência de evidências adequadamente capturadas. O NATS construiu suas análises com base nos dados disponíveis sobre a repercussão da tecnologia avaliada sobre a acondroplasia.

“No que se refere à análise de impacto orçamentário apresentada no relatório, observa-se que o modelo considerou exclusivamente os custos associados à aquisição da vosoritida, partindo do pressuposto de que não ocorreria redução de outros custos assistenciais associados à acondroplasia. Embora essa abordagem seja metodologicamente aceitável em cenários de elevada incerteza, ela tende a superestimar o impacto econômico líquido da tecnologia ao desconsiderar potenciais reduções de custos decorrentes da modificação do curso natural da doença. Nesse contexto, não foram considerados possíveis efeitos da terapia sobre a redução da necessidade de intervenções ortopédicas frequentemente realizadas em indivíduos com acondroplasia (...)”.

Salienta-se que a construção da AIO feita pelo NATS seguiu as diretrizes nacionais para tal, entretanto, de forma análoga ao mencionado na colocação anterior da SBGM, para incorporar eventuais benefícios em termos de redução de cirurgias, hospitalizações ou outros aspectos similares teria de ter evidências que indicassem esses pontos, o que, frente à literatura analisada e descrita no presente relatório, não foi identificado.

“Dados apresentados pela Instituição Nacional de Nanismo indicam que mais de 500 crianças já obtiveram acesso à vosoritida por via judicial, número que já supera a estimativa de pacientes prevista no cenário inicial de adoção considerado na modelagem do relatório. Nessas circunstâncias, o medicamento tende a ser adquirido pelo poder público por valores superiores aos que poderiam ser obtidos mediante eventual incorporação da tecnologia. Além disso, a dinâmica da judicialização frequentemente resulta em interrupções indevidas do tratamento, decorrentes de atrasos ou inconsistências na execução das decisões judiciais, o que pode comprometer a continuidade terapêutica e reduzir a efetividade clínica da intervenção. Dessa forma, a manutenção do acesso predominantemente por via judicial tende a gerar simultaneamente elevado custo para o sistema público, menor eficiência assistencial e inequidade no acesso ao tratamento, uma vez que favorece famílias com maior capacidade de mobilização jurídica”.

Ressalta-se que o cálculo do número inicial de pacientes utilizado na AIO desenvolvida seguiu metodologia prevista nas diretrizes de impacto orçamentária nacional. Adicionalmente ressalta que discussões específicas sobre o tema colocado fogem ao escopo do trabalho do NATS.

18.3.2 Contribuição da Casa Hunter – Associação Brasileira dos Portadores da Doença de Hunter e Outras Doenças Raras

Contribuiu favoravelmente à incorporação e comentou que a recomendação desfavorável se baseou em três pilares: incerteza clínica residual; custo-efetividade elevada; e dúvidas sobre população-alvo. Porém, acrescentou que o

benefício clínico principal já está estabelecido; que a análise econômica apresenta elevada sensibilidade a premissas e pode subestimar benefícios não capturados; e que, a questão da população-alvo pode ser resolvida por meio de protocolos de uso. Concluindo que a “vosoritida representa uma inovação terapêutica relevante para uma condição rara sem alternativas no SUS. A negativa de incorporação, no cenário atual, não se mostra proporcional ao nível de evidência disponível nem à necessidade clínica da população”.

O NATS considera que o benefício central segundo os estudos avaliados, seria em termos de crescimento axial, havendo de fato, lacunas em relação aos efeitos sobre morbidades importantes apresentadas na população com acondroplasia; os quais, frente a um elevado custo associado, exige que sejam feitas as ponderações apontadas pelo NATS.

Dentre os aspectos mencionados na sua contribuição, em relação à avaliação econômica a Casa Hunter diz que: “a análise econômica apresenta elevada sensibilidade a premissas e pode subestimar benefícios não capturados”.

O NATS ressalta que uso de premissas em avaliações econômicas é essencial para a construção adequada das mesmas, em especial em situações nas quais há escassez de dados. Todo e qualquer modelo adotado é necessariamente uma mimetização simplificada da realidade, carregando, portanto, incertezas e limitações. Nesse contexto as premissas auxiliam na estruturação destas realidades e devem seguir os seguintes princípios: transparência, plausibilidade e factibilidade. As premissas utilizadas pelo NATS na estruturação do modelo que propôs seguiram estes pontos.

18.3.3 Contribuição da Atópicos Brasil

Posiciona-se favoravelmente à incorporação e informa que a instituição acompanha atualmente 12 pacientes com diagnóstico de acondroplasia, provenientes de diferentes regiões do Brasil. Dentre esses pacientes, seis são crianças <5 anos, faixa etária na qual intervenções terapêuticas precoces podem trazer benefícios importantes para o desenvolvimento físico, funcional e social ao longo da vida. Argumenta também que ao favorecer crescimento mais proporcional, o tratamento pode contribuir para menor sobrecarga ortopédica, melhor mobilidade e potencial redução de complicações associadas à progressão da doença ao longo da vida.

Entretanto ressalta-se que do ponto de vista técnico há ainda incertezas que cercam o tratamento em questão, e que por sua vez, não podem ser ignoradas num cenário de recursos limitado, como aquele onde se insere o SUS, como apresentado no tópico de evidências clínicas.

18.3.4 Contribuição da Secretaria de Estado da Saúde do estado da Bahia (SESAB)

A SESAB inicia a contribuição descrevendo sobre a doença e seus possíveis benefícios. Apresentou uma busca de eventuais evidências adicionais tendo encontrado os seguintes estudos: Effect of vosoritide on spine morphology in children with achondroplasia: 1 year results from a randomized phase 2 study (Irving et al., 2026)⁵⁶; Effect of Vosoritide

on Genu Varum in Children with Achondroplasia After 1 Year in Randomized Placebo-Controlled Trials (White et al., 2026)⁵⁵. Apresentou a situação atual do estado em termos de ações judiciais ativas: “o estado da Bahia possui 10 pacientes com ações judiciais ativas, sendo 4 pacientes para o uso da vosoritida de 0,4 mg, apresentando um custo de R\$ 4.534,599,4 e 6 pacientes para vosoritida de 0,56 mg, com um custo de R\$ 6.801.899,1. Demonstrando que o estado tem um custo total de judicialização da vosoritida de R\$ 11.336.498,5.

Foi realizada pela SESAB uma análise de custos utilizando a proposta de preço do fabricante, disponibilizada no relatório preliminar da Conitec. Em um cenário onde a vosoritida seja incorporada ao SUS o estado da Bahia poderia ter uma economia anual de R\$ 2.267.307,00, considerando que se mantenha o número de pacientes ativos. Esse valor corresponde a uma economia aproximada de 20% no custo total anual do tratamento. Outro aspecto relevante se refere ao potencial aumento da demanda, visto que por ser uma tecnologia relativamente nova no mercado, muitos pacientes ainda estão em processo de conhecimento e busca para realizarem o tratamento com a vosoritida. É importante ressaltar que na análise epidemiológica a Bahia possui potencialmente uma quantidade de 495 a 594 pacientes acometidos com a acondroplasia, visto que a incidência é de 1 a cada 25 mil / 30 mil nascidos. Porém estima-se que haja em torno de 70 pacientes diagnosticados segundo as unidades de saúde de referência no estado.

Por fim, foram consultados três diferentes especialistas na área. Especialista 1 (médica da APAE): a médica relatou preocupação com a organização da rede de atenção à saúde para esses pacientes. Em sua avaliação, muitos indivíduos com acondroplasia enfrentam longos períodos de espera até conseguirem acesso ao atendimento especializado. Como exemplo, relatou o caso de uma paciente que aguardou cerca de dois anos para conseguir consulta com geneticista na rede pública, atraso que pode comprometer intervenções terapêuticas precoces e potencialmente mais eficazes. Segundo a especialista, há lacunas importantes de informação tanto na atenção primária à saúde quanto nos níveis especializados, fato que contribui para atrasos no encaminhamento e diagnóstico. Outro ponto destacado se refere à indisponibilidade, no estado da Bahia, da cirurgia de alongamento ósseo, que atualmente é realizada apenas em centros de SP.

Especialista 2 (médica no Hospital Universitário Edgar Santos): relata casos com acompanhamento iniciado aos três meses de idade, embora o início do tratamento com vosoritida ocorra apenas a partir dos seis meses, conforme recomendação presente na bula do medicamento. O paciente mais velho em acompanhamento possui 15 anos de idade, sendo que a média etária dos pacientes atendidos se situa em torno de seis anos. A especialista estima que existam entre 300 e 400 pessoas com acondroplasia no estado da Bahia. Esse número está em consonância com a estimativa epidemiológica da doença, cuja incidência é descrita na literatura como aproximadamente um caso para cada 25 mil nascidos vivos. De acordo com ela, todos os pacientes submetidos ao tratamento realizam previamente o teste genético confirmatório, uma vez que esse exame é requisito para início da terapia com vosoritida. Nos casos provenientes do SUS, o teste genético tem sido disponibilizado pela empresa BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda., enquanto os pacientes atendidos no sistema privado frequentemente conseguem realizá-lo por meio da sua rede privada de operadoras de saúde.

O monitoramento da resposta terapêutica é realizado principalmente por meio da avaliação das epífises ósseas e do crescimento longitudinal, utilizando exames radiográficos de mão e punho para análise da idade óssea. A médica destacou que, em muitos casos, exames complementares necessários para diagnóstico e monitoramento clínico, como polissonografia, ressonância magnética e exames laboratoriais, têm sido viabilizados com apoio da própria indústria farmacêutica. Segundo a especialista, há o interesse em viabilizar esses exames para acelerar processos de monitoramento clínico e geração de evidências relacionadas ao uso da tecnologia. Em relação à segurança do medicamento, a médica relatou observar como evento adverso mais frequente o hirsutismo, caracterizado pelo aumento da quantidade de pelos corporais. Segundo ela, embora esse efeito seja perceptível em praticamente todos os pacientes em tratamento, costuma apresentar intensidade leve e não representa, em geral, uma complicação clínica relevante. A especialista informou ainda que existe atualmente uma fila de aproximadamente 500 pessoas aguardando avaliação de médicos geneticistas”.

Especialista 3 (médico professor universitário): relatou a importância do diagnóstico precoce da acondroplasia, defendendo que, idealmente, essa condição deveria ser identificada ainda no período pré-natal. Segundo ele, o diagnóstico antecipado possibilitaria planejamento terapêutico adequado e início mais precoce do tratamento medicamentoso, favorecendo melhores resultados relacionados ao crescimento. Destacou ainda que o diagnóstico não precisa necessariamente ser realizado exclusivamente por geneticistas, podendo ser feito também por outros especialistas, como endocrinologistas pediátricos, que já têm experiência na identificação da condição e prescrição da terapia. Além disso, relatou que muitos pacientes enfrentam dificuldades significativas para acessar o medicamento, especialmente no âmbito do SUS, frequentemente relacionadas a limitações socioeconômicas e barreiras institucionais para obtenção do tratamento.

Concluem dizendo que “considerando as contribuições trazidas neste documento relacionadas com a experiência positiva dos médicos especialistas; os resultados dos estudos recentemente publicados (fevereiro 2026), bem como os gastos descritos pelo estado da Bahia com ações judiciais para o uso do medicamento, o NATS-SESAB se posiciona de forma favorável à incorporação da vosoritida para tratamento de acondroplasia (ACH) em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas”.

Em relação às evidências adicionais apresentadas, os dois artigos citados (ambos publicados no corrente ano de 2026) mesmo que estivessem disponíveis na época da elaboração do relatório não preencheriam os critérios definidos na pergunta PICO, sendo considerados evidências adicionais devido relevância de estudos de mundo real para lacunas na evidência.

18.3.5 Contribuição da Secretaria de Estado da Saúde do Pará (SESPA)

Posiciona-se favoravelmente à incorporação da tecnologia em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas. Ressalta que “a ausência de terapias modificadoras da doença no SUS agrava as lacunas assistenciais,

especialmente para essa população do interior, que acumula custos indiretos elevados com transporte, hospedagem e alimentação, além de sobrecarga familiar, absenteísmo escolar/laboral e impactos psicossociais profundos”.

Informa ainda que no âmbito da SESPÁ há registro de três processos de Decisão Judicial para fornecimento da tecnologia, cuja busca no período de 2022 a 2026 apontou para estes três os seguintes custos e status do processo administrativo (figura 6). Concluindo que “favoravelmente à incorporação da vosoritida no SUS para tratamento de crianças ≥ 2 anos com acondroplasia e epífises não fechadas, com critérios definidos de elegibilidade, monitoramento e cenários alternativos de oferta. A decisão é condicionada a redução substancial do preço estabelecido pela indústria, visando melhor custo-efetividade, além de aprimorar desfechos clínicos e qualidade de vida de pacientes e cuidadores”.

Dados Gerais	Tecnologia	Tto 6 meses	custo unitário	custo total	status PAE
Processo de 2023. Criança (7 anos e 4 meses) portadora de Acondroplasia	VOSORITIDA 0,56 MG PO LIOF SOL INJ SC DIL 0,7ML - CAIXA COM 10 FRASCOS	18 caixas	R\$ 31.058,91 caixa R\$ 3.105,89 und frasco	R\$ 559.060,38	Ação suspensa, liminar de tutela antecipada revogada em dez/2025
Processo de 2025. Criança (1 ano), portador de Acondroplasia	VOSORITIDA 0,4 MG PÓ LIOF. SOL. INJ. X 0,5 ML (F/A)	180 seringas	R\$ 3.018,02	R\$ 543.243,60	Em tramitação na Secretaria
Processo de 2025. Criança (5 anos) portador de Acondroplasia	VOSORITIDA 0,56 MG PO LIOF SOL INJ SC 0,7 ML + 10 AGU + 10 SER	18 caixas	R R\$ 31.058,91 caixa R\$ 3.105,89 und frasco	R\$ 559.060,38	Nota de Empenho emitida, aguardando entrega pelo fornecedor

SIGLAS: Tto: tratamento; LIOF: liofilizado; SOL: solução; INJ: injetável; SC: subcutâneo; F/A: frasco-ampola; PAE: Processo Administrativo Eletrônico

Figura 6. Quadro apresentado na contribuição da SESPÁ mostrando registro de três processos de Decisão Judicial em relação à tecnologia.

18.3.6 Contribuição da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP)

Apresenta o parecer da Coordenadora Estadual de Programa Nacional de Triagem Neonatal no Estado de São Paulo e informa o cenário das demandas judiciais para o medicamento vosoritida, indicado para o tratamento da acondroplasia (CID Q77.4), envolveria pacientes com idades variando entre 2 e 16 anos, com média de 7 anos e mediana de 6 anos. Depois de descrever eficácia e segurança em geral, apresentam uma tabela (figura 7) com os custos com os referidos pacientes em uso de vosoritida, que corresponderiam a cerca de R\$ 18 milhões/ano.

Medicamentos	Pacientes em atendimento judicial	Consumo Mensal	Custo Médio Anual
Vosoritida / 0,4 mg - pó liofilizado para solução injetável / UNIDADE / SEM MARCA	4	119	R\$ 4.394.285,53
Vosoritida / 0,56 mg pó liofilizado solução injetável - subcutânea - / UNIDADE / SEM MARCA	5	150	R\$ 5.669.640,45
Vosoritida / 0,56 mg pó liofilizado solução injetável - subcutânea - / UNIDADE / VOXZOGO	4	121	R\$ 4.466.201,81
Vosoritida / 1,2 mg - pó liofilizado para solução injetável / UNIDADE / SEM MARCA	3	90	R\$ 3.351.792,81
Total Geral	16	480	R\$ 17.881.920,59

Figura 7. Tabela apresentada na contribuição da SES-SP mostrando pacientes atendidos por ações judiciais relacionadas à tecnologia.

18.3.7 Contribuição da Secretaria de Estado da Saúde do Ceará

A SES-CE faz críticas ao uso do QoLYSS sugerindo o uso da QALY, devido não apenas à experiência com o uso da segunda, como pelas dimensões capturadas. Informa que o estado teria atualmente 7 pacientes entre 3 e 14 anos recebendo o medicamento por via judicial. Por fim considera que a realidade da existência de pacientes em uso do medicamento deveria suscitar discussões sobre formatos de acesso regulados com critérios de elegibilidade e acompanhamento.

O NATS ressalta que está ciente das limitações inerentes do QoLYSS (e também do QALY), a utilização deles como mensuração deu-se pela disponibilidade da medida de forma direta, em cenário dos ensaios clínicos disponíveis na fase de revisão da literatura.

18.3.8 Contribuição da Secretaria de Estado da Saúde Minas Gerais (SES-MG)

A contribuição trazida pela SES-MG sobre a utilização de vosoritida, ressalta que para o uso deste tratamento existe a exigência de confirmação genética do diagnóstico de acondroplasia através de exame molecular que não é ofertado atualmente pelo SUS, inviabilizando o acesso dos pacientes ao tratamento medicamentoso e por fim, afirma que a falta de um tratamento que minimize as complicações da doença perpetua as barreiras de acessibilidade e exclusão, falhando o Estado em promover a equidade e mantendo os pacientes em um ciclo de dependência e vulnerabilidade social.

18.3.9 Contribuição do fabricante da tecnologia

O fabricante apresentou nos arquivos enviados um relatório extenso contendo comentários, propostas e apresentando evidências adicionais da literatura (algumas publicadas no presente ano de 2026). Os aspectos mais importantes são destacados a seguir.

a) Assistência ao diagnóstico: a empresa indicou manter um compromisso de apoiar a adequada identificação e o acompanhamento dos pacientes elegíveis ao uso do vosoritida. E em consonância com a necessidade “da confirmação genética do diagnóstico através do exame molecular”, se comprometeu a manter o plano de apoio diagnóstico com teste genético já implementado em outras doenças raras incorporadas ao SUS, como MPS, CLN2 e PKU. Ressaltando que esse apoio não implica aumento artificial da demanda diagnóstica, pois a testagem genética já é oferecida pela empresa BioMarin.

b) Nova proposta de preço: o fabricante ampliou a proposta de desconto comercial. Antes este havia oferecido como referência um desconto de 20% sobre o PMVG sem impostos. No documento enviado na CP o valor oferecido é de 30% sobre PMVG sem impostos.

c) Proposta de acordo de acesso gerenciado: o fabricante apresentou em adição à proposta de desconto sobre o preço da tecnologia a disposição para construir um Acordo de Acesso Gerenciado (AAG) com o Ministério da Saúde. Segundo este para mitigar riscos associados ao impacto orçamentário por meio de um modelo de desconto progressivo vinculado ao volume, no qual o percentual de desconto anual aumentaria conforme o atingimento de determinados limiares de volume adquirido.

Em relação às incertezas nas evidências apontadas durante a análise preliminar da tecnologia vosoritida o fabricante abordou os seguintes pontos:

a) **A incerteza relativa no conjunto de evidências em crianças < 5 anos** mencionada na 148ª reunião e no Relatório de Recomendação Preliminar publicado. Segundo este é possível afirmar que a vosoritida é tão eficaz em crianças menores de 5 anos, como foi comprovado por estudo randomizado, controlado por placebo, quanto em crianças a partir de 5 anos. Argumentando que seria relevante “distinguir que a evidência é mais madura em crianças com 5 anos ou mais, enquanto em crianças menores de 5 anos o conjunto de dados, embora necessariamente mais recente, é consistente e convergente, sendo a incerteza residual, esperada em uma população pediátrica mais jovem, inferior à incerteza associada ao adiamento do tratamento” e menciona evidências advindas de mundo real que reduziriam esta lacuna. Por fim, destaca que a “incerteza identificada pelo sistema GRADE deve ser interpretada como uma limitação na precisão da estimativa de magnitude de efeito, e não como ausência de evidência de eficácia”.

Em relação às evidências de mundo real que corroborariam este ponto são mencionados os estudos a seguir. Estudo de Mohnike *et al.*⁵¹, de janeiro de 2026, publicado após a submissão da demanda à CONITEC, que teve como base um registro internacional (CRESCNET). Neste registro há um total de 486 participantes (sendo crianças entre 0 e <2 anos e 150 de 2 a <5 anos) de 32 centros terciários. Indivíduos com acondroplasia geneticamente documentada foram avaliados em relação ao ganho em altura (73 indivíduos não tratados e 186 tratados com vosoritida): nos indivíduos tratados com vosoritida, a pontuação média do desvio padrão da altura, aumentou significativamente em relação ao valor basal aos 1, 2 e 3 anos após o início do tratamento com vosoritida ($p \leq 0,0001$). E estudo de Shimada *et al.*, 2026⁵², um estudo retrospectivo com 22 crianças com acondroplasia tratadas com vosoritida por mais de 6 meses em uma única instituição, que incluiu pacientes <2 anos. Neste observou-se uma melhora do Z-escore específico para acondroplasia (HT-SDS_ACH),

com aumento do valor médio de -0,95 no basal para 0,09 após 3 anos, 0,22 após 4 anos e 0,83 após 6 anos de tratamento com vosoritida.

b) Evidências de impacto em desfechos funcionais e qualidade de vida, o fabricante reconhece a necessidade de que a tecnologia avaliada, além dos desfechos de crescimento linear, seja considerada em termos de efeitos sobre desfechos funcionais e relacionados à qualidade de vida. E, para tanto, apresenta evidências adicionais que corroborem estes aspectos.

Artigo de Buciek *et al.* (2025)⁵³, no qual uma coorte pediátrica em crianças com alterações craniofaciais características da acondroplasia, foi avaliada por polissonografia. Encontrou-se apneia do sono em 85% das crianças avaliadas (21% assintomáticas). Entre 27 crianças que receberam uma terapia de precisão para acondroplasia (vosoritida, n=18, infigratinibe, n=8 e recifercept, n=1), o índice mediano de distúrbios respiratórios por hora melhorou de 2,7 [percentil 25–75, (0,9–4,8)] para 1,1 (0,3–2,6) após 1 ano de tratamento em comparação com o valor basal. Ainda considerando-se as alterações craniofaciais típicas, no estudo de Hoskens *et al.* (2025)⁵⁴, os autores através do uso de métodos padronizados de registro não linear e de um escore quantitativo de fenótipo facial encontraram uma redução pequena, mas significativa, na pontuação do fenótipo da acondroplasia ao longo do tratamento com vosoritida.

Outro tipo desfecho para o qual o fabricante argumentou que estudos de vida real têm trazido dados relevantes foram os chamados ‘ortopédicos’ (*genu varum*, alinhamento de coluna e membros inferiores e morfologia de coluna). No estudo de White *et al.*⁵⁵, os autores acompanharam com radiografias do membro inferior anterior/posterior (na linha de base e após 1 ano de uso de vosoritida). Após 1 ano de tratamento com vosoritida *versus* placebo, a curvatura tibial diminuiu em crianças que iniciaram o tratamento com <5 anos de idade (n = 40) e permaneceu estável naquelas com 5 anos ou mais (n = 57). Estudo de Sawamura *et al.*²⁹, incluído neste relatório como evidência adicional, encontrou alterações no alinhamento da coluna após 1 ano de tratamento com vosoritida: foram de 1,5 graus para a lordose cervical, -1,3 graus para a cifose torácica, -2,8 graus para a cifose toracolumbar, -5,2 graus para a lordose lombar (LL). Por fim dados de Irving *et al.*, publicados no ano de 2026⁵⁶, em relação à morfologia da coluna vertebral em indivíduos com acondroplasia que usaram vosoritida. Os autores encontraram melhorias na largura do canal espinhal de L1 a L5 com o uso de vosoritida em comparação com placebo após 1 ano.

O NATS reconhece o papel dos estudos de mundo real em áreas de conhecimento nos quais há lacunas evidentes de conhecimento, porém os novos dados apresentados pelo demandante não se encaixam nos critérios definidos pela pergunta PICO elaborada pelo NATS, divergindo principalmente por avaliarem desfechos não pré-especificados, utilizarem delineamentos observacionais ou pré-pós intervenção, ausência de comparador e, em alguns casos, envolverem populações parcialmente fora da faixa etária da demanda interna ou intervenções não restritas à vosoritida, sendo incluídos apenas como evidências adicionais.

c) considerações do demandante sobre aspectos econômicos

“Adicionalmente, a adoção de um horizonte temporal limitado, como o de 16 anos utilizado na análise interna, tende a capturar apenas parcialmente os benefícios associados ao tratamento com vosoritida. Em uma condição

pediátrica caracterizada por início precoce, curso vitalício e impacto cumulativo sobre função e qualidade de vida, à luz da evidência acumulada sobre doenças desse tipo e suas intervenções modificadoras da história natural, percebe-se que grande parte do valor do tratamento decorre de ganhos que se estendem muito além da infância e adolescência, persistindo ao longo da vida adulta. A restrição do horizonte temporal implica, portanto, a exclusão de uma parcela relevante dos QALYs incrementais gerados, levando a uma subestimação sistemática do benefício total do tratamento e a resultados de custo-efetividade menos favoráveis do que aqueles observados quando se adota um horizonte compatível com a história natural da doença. É compreensível a afirmação de que se modelou o horizonte temporal da vida em que existem dados clínicos, mas parece excessivamente conservador não assumir que os benefícios comprovados persistam ao longo da vida adulta, especialmente se o tratamento for iniciado aos 6 meses de idade. Pode-se esperar que pacientes tratados desde a primeira infância se tornarão adultos menos afetados pelas complicações e comorbidades da doença, se beneficiando do tratamento por toda a sua vida”.

Entretanto é importante ressaltar que não existe uma única forma de lidar com o horizonte temporal em situações, como as da tecnologia avaliada. Há grupos de especialistas favoráveis a abordagens mais conservadoras e outros àquelas menos conservadoras, e que não há, na situação específica, é incorreção na adoção de uma ou outra estratégia. Ambas apresentam vantagens e limitações, cabendo apenas a clareza destes aspectos, assim como a transparência e coerência dos pressupostos utilizados. Nesse sentido, considera que abordagem utilizada no relatório é adequada, ainda que conservadora, posto que dialoga com as limitações existentes nos resultados atualmente disponíveis sobre a tecnologia.

“Considerações sobre as Análises de Impacto Orçamentário A BioMarin reafirma seu compromisso com a utilização de premissas realistas e alinhadas à dinâmica observada no mundo real nas análises de impacto orçamentário, de modo a apoiar uma deliberação informada e factível para o SUS. Nesse contexto, alguns pressupostos adotados na análise interna merecem ser revisitados, por potencialmente subestimarem o impacto financeiro no curto prazo ou, alternativamente, não refletirem adequadamente o padrão esperado de incorporação após uma decisão favorável. A análise interna parte do pressuposto de uma entrada inicial limitada de pacientes no primeiro ano após a incorporação. No entanto, essa premissa é considerada pouco realista à luz do contexto atual, uma vez que já existem pacientes em tratamento por via judicial no Brasil. Em um cenário de incorporação formal no SUS, é razoável assumir que esses pacientes migrariam de forma relativamente rápida para o sistema público regular, o que tende a antecipar parte do impacto orçamentário inicialmente projetado”

Ressalta-se que a AIO desenvolvida para o relatório seguiu a metodologia prevista nas diretrizes de impacto orçamentária nacional. Em relação à escolha da taxa de introdução e do padrão de disseminação da tecnologia, as diretrizes não trazem como recomendação a opção da utilização de padrões de judicialização.

d) nova proposta de preço do demandante

Em relação à nova proposta de preço do demandante (Quadro 21), na qual este ampliou a proposta de desconto comercial: (anteriormente havia sido oferecido um desconto de 20% sobre o PMVG sem impostos) no documento enviado

na CP o valor oferecido é de 30% sobre PMVG sem impostos. O valor anteriormente oferecido por ampola era de R\$ 2.484,71 e com a nova proposta passa a R\$ 2.174,12. Por sua vez, isso redundaria num custo anual de R\$ 793.553,80 (uma redução no gasto individual de R\$ 113.365,35/ano).

Quadro 21. Custos da tecnologia vosoritida, incluindo comparação do valor ofertado antes da CP e na CP.

Medicamento	Apresentação	Custo (por frasco) (PMVG 18%) ^a	Custo (por frasco) praticado em compras públicas	Custo (por frasco) proposto pelo fabricante (demandante externo- pré-CP)	Custo (por frasco) proposto pelo fabricante (pós-CP)
Vosoritida PO LIOF SOL INJ SC	0,4 mg	R\$ 4.216,48	R\$ 2.956,30	R\$ 2.484,71	R\$ 2.174,12
	0,56 mg				
	1,2 mg				

Fonte: elaboração própria. Legenda: CP- consulta pública

Com base nessa proposta de preço o NATS refez as análises desenvolvidas na demanda interna tanto para a avaliação econômica, quanto para a análise de impacto orçamentário tendo obtido os resultados apresentados a seguir.

Em relação à avaliação econômica (Figura 8 e Quadro 22), nenhuma das opções avaliadas (cuidados usuais sem e com uso de vosoritida) revelou-se dominante ou dominada. A RCEI por cm ganho por ano de vida foi de R\$ 493.967,84 e a RCEI para qualidade de vida aferida pelo QoLISSY foi de R\$ 1.171.070,99 (estes valores anteriormente eram, respectivamente R\$ 564.599,77 e R\$ 1.338.367,61).

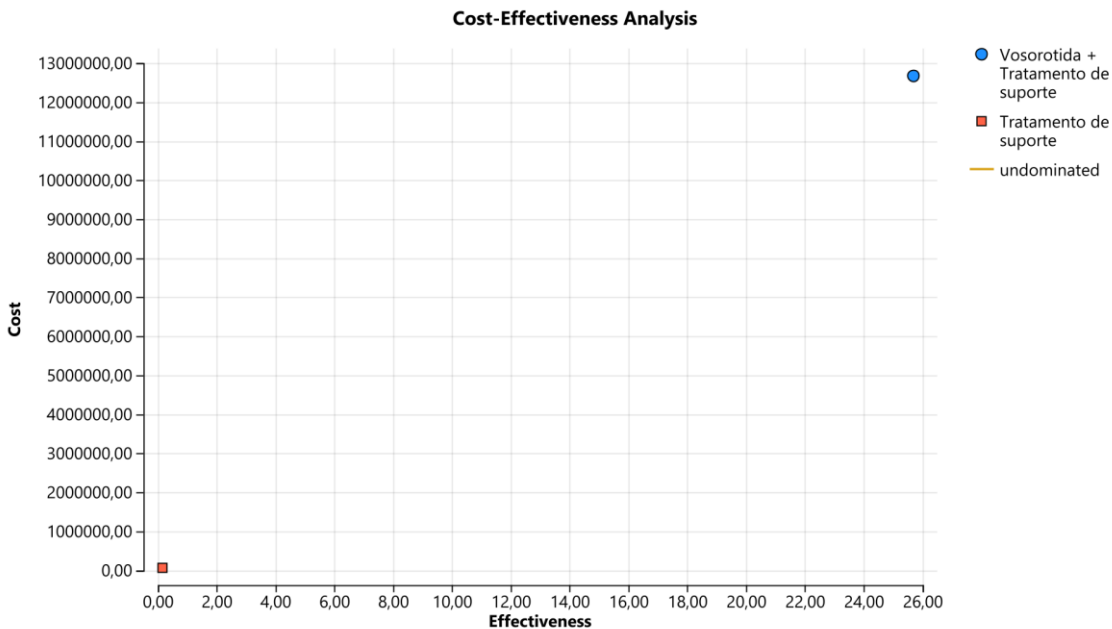


Figura 8. Representação da análise de custo efetividade (cm) realizada com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública. Fonte: elaboração própria.

Quadro 22. Resultados das análises de custo-efetividade empreendidas com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública

Dominância	Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (cm)	Efetividade Incremental	ICER (cm)	Efetividade Incremental	ICER (QoLISY)
não dominado	Tratamento de suporte	R\$ 60.515,08	---	0,17	---	---	---	
não dominado (custo máx)	Vosoritida + Tratamento de suporte	R\$ 12.672.949,61	R\$ 12.612.434,53	25,70	25,53	R\$ 493.967,84	10,77	R\$ 1.171.070,99

Fonte: Elaboração própria. Legenda: QoLISY= *Quality of Life in Short Stature Youth*; RCEI= Razão de custo-efetividade incremental.

As análises de sensibilidade (Figuras 9 e 10) apresentaram resultados similares àqueles observados com o custo anterior do medicamento. O fator de maior relevância na análise determinística foi o custo do vosoritida e na análise probabilística os valores obtidos em 100% das vezes foram considerados não-custo efetivos.

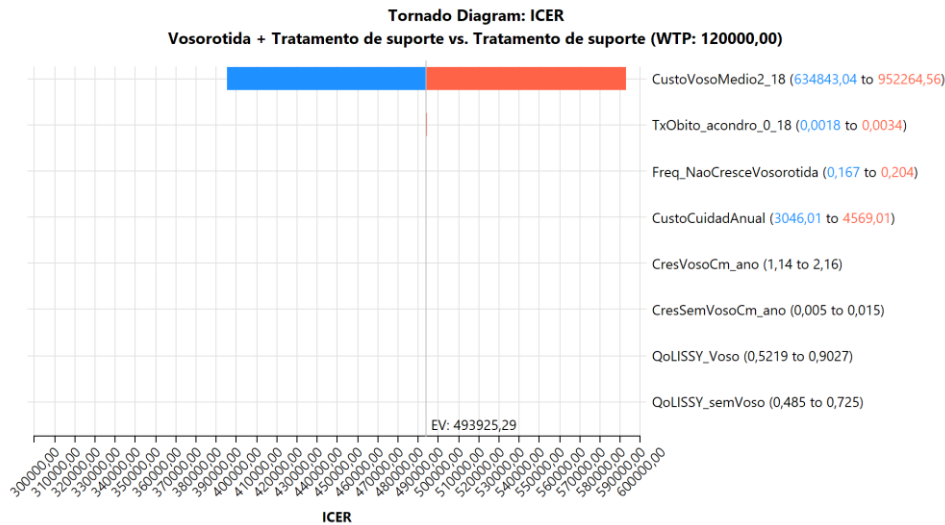


Figura 9. Análise de sensibilidade determinística (com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública).
Fonte: elaboração própria

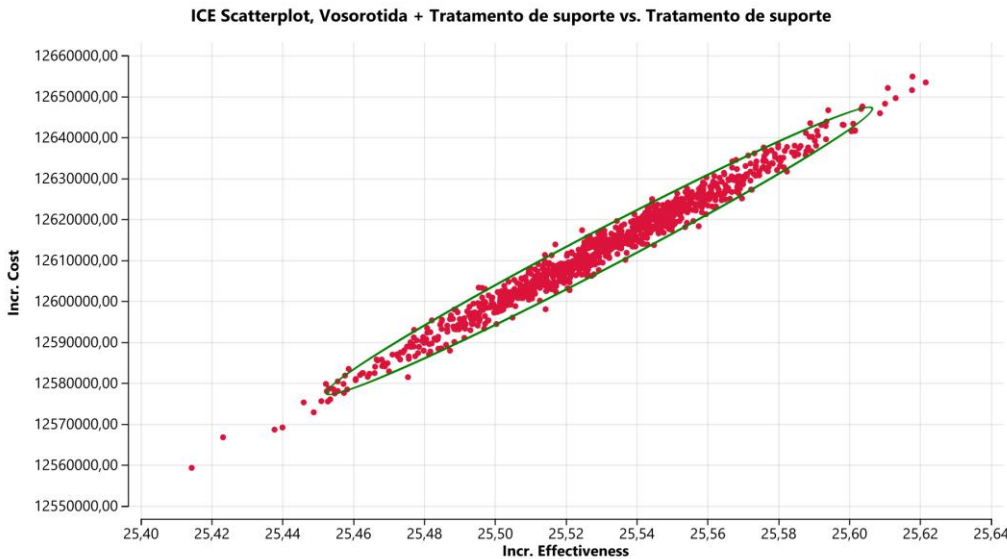


Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística (cm) —com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública.
Fonte: elaboração própria

A análise de impacto orçamentário, por sua vez, mantendo-se o número de pessoas beneficiadas a cada ano das análises feitas anteriormente, também com as taxas de disseminação previamente adotadas, com o novo custo do medicamento (Quadro 23). No cenário 1, ou cenário conservador, seria no 1º ano de R\$ 8.729.091,80 (para 11 tratados) e ao longo de 5 anos de R\$ 661.030.315,40 (com 833 tratados). Por sua vez, no cenário 2, ou cenário moderado, haveria um impacto orçamentário de R\$ 17.458.183,60 no 1º ano (para 22 pessoas tratadas) e no período de 5 anos R\$ 807.044.214,60 (para 1.017) tratados. É importante ressaltar que a vosoritida foi avaliada como uma tecnologia aditiva, ou seja, os gastos com cuidados aplicam-se igualmente independentemente do uso ou não do medicamento (posto não haver, até o momento evidências de que o uso deste altere a necessidade de cuidados como fisioterapia ou até mesmo a realização de cirurgias), tendo isso em mente então o impacto orçamentário corresponderia ao custo da aquisição do medicamento vosoritida, sendo, portanto, o mesmo valor do desembolso (Quadro 24).

Quadro 23. Resultados das análises de impacto orçamentário empreendidas com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública

Variável	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário 1=conservador						
Disseminação	10%	20%	30%	40%	50%	--
Número de beneficiados	11	52	133	249	388	833
Custo	R\$ 8.729.091,80	R\$ 41.264.797,60	R\$ 105.542.655,40	R\$ 197.594.896,20	R\$ 307.898.874,40	R\$ 661.030.315,40
Cenário 2=moderado						
Disseminação	20%	30%	40%	50%	60%	--
Número de beneficiados	22	80	176	302	437	1.017
Custo	R\$ 17.458.183,60	R\$ 63.484.304,00	R\$ 139.665.468,80	R\$ 239.653.247,60	R\$ 346.783.010,60	R\$ 807.044.214,60

Fonte: elaboração própria.

Quadro 24. Resultados do desembolso com o novo custo ofertado pelo demandante na Consulta pública

Variável	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário 1=conservador						
Número de beneficiados	11	52	133	249	388	833
Desembolso	R\$ 8.729.091,80	R\$ 41.264.797,60	R\$ 105.542.655,40	R\$ 197.594.896,20	R\$ 307.898.874,40	R\$ 661.030.315,40
Cenário 2=moderado						
Número de beneficiados	22	80	176	302	437	1.017
Desembolso	R\$ 17.458.183,60	R\$ 63.484.304,00	R\$ 139.665.468,80	R\$ 239.653.247,60	R\$ 346.783.010,60	R\$ 807.044.214,60

Fonte: elaboração própria.

18.3.10. Análise de Impacto orçamentário para a população a partir de 6 meses e 2 anos de idade, com ajuste da prevalência

Com base nos novos dados apresentados pelo demandante durante a consulta pública e na discussão realizada na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, realizou-se também nova estimativa de impacto orçamentário com dois cenários de população-alvo: I) pacientes a partir de 6 meses de idade e até 18 anos; II) pacientes a partir de 2 anos e até 18 anos de idade.

Para estimar a população elegível, foi utilizada a prevalência de acondroplasia proposta por Foreman et al. (2020)⁶², de 3,2 casos a cada 100.000 habitantes, aplicada de forma uniforme à população por idade estimada a partir de dados do IBGE. Para a faixa etária de 0 ano, no cenário de incorporação a partir de 6 meses de idade, considerou-se elegível apenas metade dos pacientes estimados nessa faixa, de modo a representar a entrada no tratamento a partir do segundo semestre de vida (Quadro 25).

Adotou-se como premissa conservadora que o fechamento das epífises ocorreria aos 18 anos para ambos os sexos. Assim, diferentemente do modelo apresentado pelo demandante, não foram aplicadas idades distintas de interrupção do tratamento para meninas e meninos. Também não foram consideradas, nesta análise, taxas de acesso a centros de referência ou especialistas habilitados, aderência ao tratamento, descontinuação anual ou mortalidade.

Quadro 25. Número de casos de acondroplasia estimados por idade e ano.

Idade	2026	2027	2028	2029	2030
0	76	75	74	73	72
1	78	76	75	74	73
2	79	78	76	75	74
3	80	79	78	76	75
4	83	80	79	77	76
5	85	82	80	79	77
6	88	85	82	80	79
7	92	88	85	82	80
8	93	92	88	85	82
9	91	93	92	88	85
10	93	91	93	92	88
11	95	93	91	93	92
12	94	95	93	91	93
13	93	94	95	93	91
14	93	93	94	95	93
15	93	93	93	94	95
16	92	92	93	93	93
17	94	92	92	93	92
18	94	93	92	92	93
Total de pacientes maiores de 6 meses	1.648	1.629	1.609	1.590	1.570
Total de pacientes maiores de 2 anos	1.532	1.515	1.497	1.480	1.461

Fonte: Calculado pelo NATS a partir de dados o IBGE (2024) e Foreman et al.⁶².

Considerou-se o desconto de 30% ofertado pelo demandante após a consulta pública, resultando no preço unitário de R\$ 2.174,12 por frasco, independente da apresentação e um custo anual de R\$ 793.554,90 por paciente tratado. O impacto orçamentário incremental correspondeu integralmente ao custo de aquisição da vosoritida.

Nessas condições, o impacto orçamentário incremental estimado para o cenário de incorporação a partir de 6 meses de idade (Quadro 26), com difusão da tecnologia de 25% seria de R\$ 326.944.616,74 no primeiro ano para o atendimento de 412 pacientes, chegando à difusão de 65% no quinto ano e R\$ 810.219.547,80 para o atendimento de 1.021 pacientes. Ao final dos cinco anos, o modelo proposto estima o impacto orçamentário incremental de R\$ 2.858.384.731,79.

Quadro 26. Quantidade de pacientes elegíveis e impacto orçamentário incremental para os cenários de incorporação para pacientes entre 6 meses e 18 anos de idade

	2026	2027	2028	2029	2030	Total em cinco anos
Pacientes com acondroplasia	1.648	1.629	1.609	1.590	1.570	-
Taxa de difusão da tecnologia	25%	35%	45%	55%	65%	-
Pacientes em uso de vosoritida	412	570	724	875	1.021	-
Pacientes em tratamento padrão	1.236	1.059	885	715	549	-
Custo -tratamento padrão (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Custo - tratamento com vosoritida (R\$)	326.944.616,74	452.326.290,15	574.533.743,98	694.360.533,13	810.219.547,80	2.858.384.731,79
Impacto orçamentário incremental (R\$)	326.944.616,74	452.326.290,15	574.533.743,98	694.360.533,13	810.219.547,80	2.858.384.731,79

No cenário da incorporação para pacientes com entre 2 anos e 18 anos de idade (Quadro 27) com difusão da tecnologia de 25%, o impacto orçamentário seria de R\$ 303.931.524,79 no primeiro ano para o atendimento de 383 pacientes, chegando à difusão de 65% no quinto ano e R\$ 753.877.150,25 para o atendimento de 950 pacientes. Ao final dos cinco anos, o modelo proposto estima o impacto orçamentário incremental de R\$ 2.659.202.453,15.

Quadro 27. Quantidade de pacientes elegíveis e impacto orçamentário incremental para os cenários de incorporação para pacientes entre 2 e 18 anos de idade

	2026	2027	2028	2029	2030	Total em cinco anos
Pacientes com acondroplasia	1.532	1.515	1.497	1.480	1.461	-
Taxa de difusão da tecnologia	25%	35%	45%	55%	65%	-
Pacientes em uso de vosoritida	383	530	674	814	950	-
Pacientes em tratamento padrão	1.149	985	823	666	511	-
Custo -tratamento padrão (R\$)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Custo - tratamento com vosoritida (R\$)	303.931.524,79	420.584.094,35	534.855.999,23	645.953.684,53	753.877.150,25	2.659.202.453,15
Impacto orçamentário incremental (R\$)	303.931.524,79	420.584.094,35	534.855.999,23	645.953.684,53	753.877.150,25	2.659.202.453,15

Os resultados obtidos pelo NATS apresentam a mesma ordem de grandeza daqueles apresentados pelo demandante após a consulta pública, embora existam diferenças metodológicas entre os modelos. A presente análise

adotou uma abordagem mais direta e conservadora quanto à definição da população potencialmente elegível, sem restringir a população por acesso ao especialista e sem aplicar saídas por descontinuação ou mortalidade. Por outro lado, utilizou taxa de difusão inicial inferior àquela considerada no caso-base do demandante. Ainda assim, os resultados indicam que a incorporação da vosoritida estaria associada a impacto orçamentário substancial em cinco anos, variando de R\$ 2,66 bilhões, no cenário a partir de 2 anos de idade, a R\$ 2,86 bilhões, no cenário a partir de 6 meses de idade.

DEMANDA EXTERNA

O demandante argumenta que a modelagem não seria uma simplificação inadequada, mas uma escolha metodológica para captar o benefício do tratamento a partir da relação entre baixa estatura e utilidade. Defende que intervenções que modificam de forma sustentada a trajetória de crescimento geram efeitos cumulativos sobre função, autonomia e qualidade de vida ao longo da vida, razão pela qual a análise em QALYs seria mais adequada do que recortes restritos a desfechos intermediários. Também sustenta que o modelo seria conservador, pois o EQ-5D teria baixa sensibilidade para captar ganhos graduais de estatura. O demandante afirma ainda que ganhos elevados de QALYs são plausíveis em doenças raras e ultrarraras graves, dado o início precoce, a incapacidade prolongada e a ausência de alternativas eficazes. Nesse contexto, interpreta o ganho estimado de aproximadamente 6 QALYs como uma recuperação relevante de saúde ao longo da vida.

Em resposta às incertezas metodológicas apontadas e às questões levantadas durante a reunião da Conitec, o demandante apresentou cenários alternativos de custo-efetividade. Esses cenários foram estruturados para incorporar evidências recentes e refletir as implicações econômicas das discussões sobre idade de início do tratamento. Para isso, usou uma meta-análise recentemente publicada por Albuquerque et al.⁵⁸, incluindo um ensaio clínico randomizado e nove estudos observacionais, que sugere aumento médio de VCA após tratamento de 1,82 cm/ano (IC95% 1,46–2,18), superior ao aumento de VCA de 1,57 cm/ano (IC95% 1,22–1,93) observado no estudo pivotal, entre outros resultados. De acordo com o demandante, a RCEI passa de 1.062.627,18/QALY para R\$ 998.026/QALY. Outro cenário avaliado combina a atualização de efetividade pela meta-análise e o ajuste de custos associado às condições de oferta propostas pelo demandante R\$ 873.259/QALY (Quadro 28).

Quadro 28. Resultados das análises de custo-efetividade apresentadas pelo demandante na Consulta Pública (CP), referentes à demanda externa, após ajuste pelos resultados de efetividade e custos.

Cenário	RCEI	Diferença em relação ao resultado pré-CP
Aumento médio de VCA após tratamento de 1,82 cm/ano (IC95% 1,46–2,18)	R\$ 998.026/QALY	6% mais custo-efetivo
Novo caso base: aumento médio de VCA após tratamento de 1,82 cm/ano (IC95% 1,46–2,18) + novo preço (R\$ 2.174,12)	R\$ 873.259/QALY	18% mais custo-efetivo

Fonte: elaboração própria, com dados do demandante; VCA: velocidade de crescimento anual; RCEI: Razão de Custo-Efetividade; CP: Consulta Pública; QALY: ano de vida ajustado por qualidade.

Também foram avaliados cenários em que todos os pacientes iniciam tratamento em idade superior ao caso base (6 meses), mantendo as demais premissas do novo caso base. Se início aos 2 anos, a RCEI é de R\$ 937.990/QALY; Se Início aos 5 anos, a RCEI é de R\$ 958.654/QALY (Quadro 29). O demandante argumenta que o início mais tardio do tratamento reduz a janela disponível para acumular QALYs, diminuindo o benefício incremental e aumentando o custo por QALY. Assim, restringir o tratamento por idade mínima tenderia a piorar o resultado de custo-efetividade.

Quadro 29. Resultados das análises de custo-efetividade apresentadas pelo demandante na Consulta Pública (CP), referentes à demanda externa, após ajuste pelos resultados de efetividade, custos e idade

Cenário	RCEI	Diferença em relação ao resultado pré-CP
Se início aos 2 anos	R\$ 937.990/QALY	7% menos custo-efetivo que o novo caso base (R\$ 873.259/QALY)
Se início aos 5 anos	R\$ 958.654/QALY	10% menos custo-efetivo que o novo caso base (R\$ 873.259/QALY)

Fonte: elaboração própria, com dados do demandante; RCEI: Razão de Custo-Efetividade; CP: Consulta Pública; QALY: ano de vida ajustado por qualidade.

A partir da ampliação do desconto comercial oferecido, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos passaria de R\$ 2.400.515.667 para R\$ 2.100.451.208,42. No novo caso base o impacto incremental é R\$281.136.750,94 no primeiro ano e R\$587.230.811,37 no quinto ano (Quadro 30). De acordo com o demandante, a adoção de idade máxima de início de 5 anos reduziria o impacto orçamentário em aproximadamente 42%. Contudo, afirmam que essas restrições excluiriam pacientes potencialmente beneficiados, reduziriam o benefício clínico agregado e estariam associadas a piores resultados de custo-efetividade. O desembolso anual para todos os pacientes incluídos nas análises do demandante está apresentado no Quadro 31. Ainda que a avaliação de impacto orçamentário do demandante considere apenas a aquisição do medicamento como custo, a diferença observada entre o impacto incremental e o desembolso se dá pela exclusão da taxa de aderência (92,50%) do custo anual de tratamento (R\$ 793.554,90).

Quadro 30. Impacto orçamentário incremental da incorporação da vosoritida, conforme demanda externa após a Consulta Pública.

Cenário / Ano	2026	2027	2028	2029	2030	Em 5 anos
Cenário atual – Cuidado padrão	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Cenário proposto – Vosoritida + Cuidado padrão	R\$281.136.750,94	R\$325.179.061,80	R\$409.593.490,93	R\$497.311.093,38	R\$587.230.811,37	R\$ 2.100.451.208,42
Impacto orçamentário incremental	R\$281.136.750,94	R\$325.179.061,80	R\$409.593.490,93	R\$497.311.093,38	R\$587.230.811,37	R\$ 2.100.451.208,42

Fonte: elaboração própria, com dados do demandante.

Quadro 31. Resultados do desembolso com base na demanda externa.

Variável	2026	2027	2028	2029	2030	total
Caso base						
Número de beneficiados	392	453	570	692	816	2923
Desembolso	R\$ 311.073.518,84	R\$ 359.480.367,44	R\$ 452.326.290,15	R\$ 549.139.987,34	R\$ 647.540.794,32	R\$ 2.319.560.958,09
Cenário alternativo 1						

Número de beneficiados	392	401	463	525	650	2431
Desembolso	R\$ 311.073.518,84	R\$ 318.215.512,90	R\$ 367.415.916,39	R\$ 416.616.319,88	R\$ 515.810.681,75	R\$ 1.929.131.949,75
Cenário alternativo 2						
Número de beneficiados	390	470	667	856	1039	3422
Desembolso	R\$ 309.486.409,05	R\$ 372.970.800,65	R\$ 529.301.114,97	R\$ 679.282.990,12	R\$ 824.503.535,91	R\$ 2.715.544.850,69

Fonte: elaboração própria, com dados do demandante.

Vale destacar que a população estimada no dossiê do demandante foi calculada para pacientes com acondroplasia a partir de 6 meses de idade. O cálculo populacional foi iniciado a partir da demanda epidemiológica (3,2/100.000). Em seguida, foram aplicados critérios de elegibilidade relacionados à presença de epífises abertas (meninas até 15 anos e meninos até 17 anos), diferente do que foi adotado na demanda interna (18 anos para todos). Adicionalmente, o modelo incorporou uma taxa de acesso a centro de referência ou especialista habilitado. No primeiro ano, essa taxa foi estimada em 100% para pacientes entre 0 e 5 anos, 75% entre 6 e 9 anos e 50% para pacientes com 10 anos ou mais. Nos anos subsequentes, o modelo aplica uma lógica de carregamento histórico, na qual as menores taxas de acesso observadas em determinado ano são mantidas conforme o envelhecimento das coortes. A partir da população elegível estimada, foi aplicado o *market share* da vosoritida, definido com base nos dados de utilização obtidos via LAI. Ainda foram aplicadas taxa de aderência (92,5%) e taxa anual de descontinuação do tratamento (2,9%).

Além disso, cabe esclarecer que no caso base e no cenário 1 da demanda externa, foi mantida a mesma população elegível, variando o *market share*. Já no cenário 2, além da alteração do *market share*, foi considerada uma população elegível maior, decorrente da adoção de taxas mais elevadas de acesso a centros de referência ou especialistas habilitados.

Como é esperado em modelos econômicos de doenças raras, as estimativas estão sujeitas a incerteza substancial e ambos os modelos possuem limitações devidamente apresentadas ao longo do relatório. Contudo, os ajustes realizados pelo NATS e a nova proposta de preço reduziram a divergência entre as RCEI estimadas para os desfechos de qualidade de vida. Ainda assim, os resultados permanecem substancialmente acima do limiar de custo-efetividade adotado pela Conitec.

18.3.11 Artigos científicos submetidos à CP

Foram enviados 25 arquivos individuais com nove publicações científicas no total e numa das contribuições apresentada pelo demandante havia 13 publicações, duas delas iguais àquelas enviadas em artigos individuais. O NATS categorizou as evidências conforme justificativas mencionadas a seguir:

a) Evidências já incluídas no relatório:

- Savarirayan et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. N Engl J Med, 2019. (citado 3 vezes) ²⁴

- Savarirayan et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet, 2020. ²¹

- Savarirayan et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life. Genetics in Medicine, 2024. ²⁷

- Savarirayan et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. Med, 2025. ²⁶

b) Evidências já incluídas no relatório como evidências adicionais:

- Clinton JL Jr, et al. Hypertrichosis associated with the use of C-type natriuretic peptide analogue: a case report. J Med Case Rep, 2025. ²²

- Sawamura K, et al. Changes in the Alignment of the Spine and Lower Limb in Children With Achondroplasia Treated With Vosoritide: A Single-center, 1-year Follow-up Prospective Study. J Pediatr Orthop, 2025. ²⁹

- Rua IB, et al. Real World Safety and Effectiveness of Vosoritide in Achondroplasia: Results from a Single Center in Portugal. Adv Ther, 2025. ³¹

- Cormier Daire et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. Orphanet J Rare Dis, 2025. ²⁸

c) Evidências que não correspondem aos critérios da PICO, incluídas como evidência adicional:

- Savarirayan et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. Nature Reviews Endocrinology. 2025. (citado 6 seis vezes – tipo de publicação divergente)
12

- Albuquerque et al. Real-world outcomes in achondroplasia: a systematic review and meta-analysis of multinational clinical evidence. Genetics in Medicine, 2026. (citado 6 seis vezes – heterogeneidade nos delineamentos dos estudos incluídos) ⁵⁸

- Llerena Jr. et al. Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA): Findings from an observational and multinational study focused on health-related quality of life in individuals with achondroplasia in Latin America. Genetics in Medicine Open, 2024. (não avalia vosoritida como intervenção) ¹⁷

- Mohnike K et al. The CrescNet Registry Achondroplasia Module: Real-World Demographic Data and Clinical Outcomes in Untreated and Vosoritide-Treated Individuals. Hormone Research in Paediatrics, 2026. (citada 2 vezes - delineamento observacional de registro e inclusão de população mais ampla, incluindo crianças <2 anos, fora da PICO interna) ⁵¹

- Shimada T, et al. Real-world safety and age-dependent effectiveness of vosoritide in achondroplasia: A single-center retrospective analysis of transition from growth hormone to vosoritide Takaaki. Bone, 2026. (Tipo de delineamento e comparação divergentes) ⁵²
- Buciek M, et al. Sleep- disordered breathing in children with achondroplasia assessed by polysomnography: a retrospective chart review. Arch Dis Child, 2025. (Tipo de delineamento e desfechos divergentes) ⁵³
- Hoskens H, et al. Three-dimensional craniofacial imaging in children with achondroplasia treated with vosoritide. Genetics in Medicine Open, 2025. (desfecho divergente) ⁵⁴
- White KK, et al. Effect of vosoritide on genu varum in children with achondroplasia after 1 year in randomized placebo-controlled trials. Journal of the Endocrine Society, 2026. (desfecho divergente) ⁵⁵
- Irving M, et al. Effect of vosoritide on spine morphology in children with achondroplasia: 1-year results from a randomized phase 2 study. Journal of the Endocrine Society, 2026. (população divergente) ⁵⁶
- Khan M, et al. Efficacy and Safety of Vosoritide for Achondroplasia: A Systematic Review and Dose- Related Meta-Analysis. Pre-print, 2024. (preprint e inclui estudos e população heterogêneas) ⁵⁹
- Jones H L, Nania T I, Moore J M, et al. Vosoritide (Voxzogo) for Achondroplasia: A Review of Clinical and Real-World Evidence. Cureus, 2025. (revisão não sistemática incluindo evidências clínicas e de mundo real, combinando estudos com diferentes delineamentos, populações e desfechos) ⁶⁰
- Oliver Semle et al. Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. Adv Ther, 2024. (Tipo de publicação divergente) ⁶¹

18.4 Evidências adicionais após a consulta pública

Após a Consulta Pública, foram identificadas e consideradas sete publicações como evidências adicionais relacionadas ao uso da vosoritida em indivíduos com acondroplasia. De modo geral, essas evidências ampliam a discussão sobre efetividade e segurança em contexto de vida real e sobre possíveis efeitos em desfechos não contemplados diretamente na PICO original, como distúrbios respiratórios do sono, alterações craniofaciais, *genu varum* e morfologia da coluna vertebral. Ainda que esses estudos contribuam para contextualizar potenciais benefícios clínicos adicionais, parte deles apresenta delineamento observacional, ausência de comparador adequado ou avaliação de desfechos exploratórios, devendo ser interpretada com cautela.

Albuquerque et al.⁵⁸ conduziram uma revisão sistemática com metanálise de evidências de mundo real sobre vosoritida em crianças com acondroplasia. Foram incluídos dez estudos, totalizando 696 pacientes pediátricos. A metanálise mostrou variação no escore Z de altura após 12 meses de tratamento de 0,32 (IC95% 0,25 a 0,40), aumento da VCA de 1,82 cm/ano após o tratamento (IC95% 1,46 a 2,18) e redução da razão altura sentada/altura de -0,0089 (IC95% -0,0157 a -0,0020). Os estudos incluídos relataram perfil de eventos adversos majoritariamente leve,

predominantemente relacionado ao local de aplicação, sem complicações graves. Esses achados sugerem que os dados observacionais de mundo real reproduzem, em alguma medida, os resultados de crescimento observados nos ensaios clínicos, embora com limitações inerentes à heterogeneidade dos estudos observacionais incluídos.

Mohnike et al.⁵¹ descreveram os dados do registro internacional CrescNet sobre acondroplasia. Até maio de 2025, o registro havia incluído 486 indivíduos com acondroplasia, provenientes de 32 centros terciários especializados em dez países. Para a análise principal, foram considerados 259 indivíduos com acondroplasia geneticamente documentada, sendo 73 não tratados e 186 tratados com vosoritida. Entre os tratados, a idade mediana de início do tratamento foi de 5,44 anos, variando de 0,10 a 15,79 anos. O estudo incluiu subgrupos etários de 0 a <2 anos, 2 a <5 anos, 5 a <8 anos, 8 a <11 anos, 11 a <15 anos e 15 a <18 anos; no grupo tratado, havia 177 registros em crianças de 0 a <2 anos e 150 em crianças de 2 a <5 anos. Entre os indivíduos tratados com vosoritida, o escore médio de desvio-padrão da altura, referenciado à população europeia com acondroplasia não tratada, aumentou significativamente em relação ao basal após 1, 2 e 3 anos de tratamento com vosoritida, com melhora média de +0,51, +0,90 e +1,23, respectivamente, todos com $p \leq 0,0001$.

Shimada et al.⁵² realizaram um estudo retrospectivo unicêntrico no Japão, incluindo 22 crianças com acondroplasia tratadas com vosoritida por mais de seis meses entre fevereiro de 2018 e maio de 2025. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo sem uso prévio de hormônio de crescimento, tratado com vosoritida isolada ($n=13$; idade mediana de 2,10 anos), e grupo que migrou de terapia prévia com hormônio de crescimento para vosoritida ($n=9$; idade mediana de 10,1 anos; exposição mediana prévia ao hormônio de crescimento de 6,10 anos). Os desfechos de crescimento incluíram VCA e escores de desvio-padrão de altura calculados com referências japonesas e específicas para acondroplasia. No grupo sem uso prévio de hormônio de crescimento, houve melhora significativa do escore de altura específico para acondroplasia nos anos 3, 4, 5 e 6 de tratamento com aumento do HT-SDS_ACH (*Height Standard Deviation Score specific for Achondroplasia*) médio de -0,95 no basal para 0,09 após 3 anos, 0,22 após 4 anos e 0,83 após 6 anos de tratamento com vosoritida. Essas diferenças foram estatisticamente significativas nos anos 3 ($p=0,0022$), 4 ($p=0,0004$), 5 ($p=0,007$) e 6 ($p=0,0012$). No grupo que migrou de hormônio de crescimento, foram observados aumentos significativos em 1 ano ($p=0,047$) e 2,5 anos ($p=0,0054$) após a troca para vosoritida. Em relação à segurança, dor no local da aplicação ocorreu em três pacientes, com uma descontinuação.

White et al.⁵⁵ avaliaram o efeito da vosoritida sobre *genu varum* em crianças com acondroplasia, a partir de dados de dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo: CANOPY ACH-2I, fase 2, e CANOPY ACH-3, fase 3. Radiografias de membros inferiores na linha de base e após um ano estavam disponíveis para 67 participantes do estudo CANOPY ACH-2I e 116 participantes do estudo CANOPY ACH-3. Após um ano de tratamento com vosoritida versus placebo, a curvatura tibial diminuiu em crianças que iniciaram tratamento com menos de 5 anos ($n=40$) e permaneceu estável naquelas com 5 anos ou mais ($n=57$). Entre participantes tratados com vosoritida que apresentavam crescimento fibular anormal no basal, houve redução do crescimento fibular excessivo global e distal em comparação ao placebo. Em crianças ≥ 5 anos, houve melhora na distância entre a articulação do tornozelo e a fise distal da fíbula (diferença na mudança média

dos mínimos quadrados: $-0,07$; $p=0,010$) e na razão fíbula/tíbia ($-0,025$; $p<0,0001$). Em crianças de 2 a 5 anos, também houve melhora na razão fíbula/tíbia ($-0,033$; $p=0,0032$).

Irving et al.⁵⁶ analisaram o efeito da vosoritida sobre a morfologia da coluna vertebral em crianças com acondroplasia, a partir do estudo CANOPY ACH-2I, ensaio fase 2 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 75 crianças de 0 a <5 anos. Foram avaliadas radiografias da coluna no basal e após um ano de tratamento com vosoritida ou placebo, incluindo distância interpedicular, largura sagital do canal espinhal lombar e ângulo de cifose toracolombar. Após um ano, foram observadas melhorias mensuráveis na distância interpedicular e na largura do canal espinhal de L1 a L5 no grupo vosoritida em comparação ao placebo. Em L4, a diferença média dos mínimos quadrados foi de $0,509$ mm para distância interpedicular (IC95% $-0,034$ a $1,052$; $p=0,066$) e de $1,433$ mm para largura do canal espinhal (IC95% $0,547$ a $2,320$; $p=0,002$). Após um ano, menor proporção de crianças tratadas com vosoritida apresentou ângulo patológico de cifose toracolombar $\geq 20^\circ$ em comparação ao placebo (33,3% versus 59,3%; $p=0,037$). Os autores destacaram, contudo, que ainda não é possível determinar se essas pequenas melhorias estruturais após um ano se traduzem em redução de complicações clínicas, funcionais ou cirúrgicas.

Buciek et al.⁵³ realizaram uma revisão retrospectiva de prontuários em crianças de 0 a 18 anos com acondroplasia avaliadas por polissonografia entre 2013 e 2024 em um centro australiano. A coorte incluiu 80 crianças, 54% do sexo feminino e 95% com diagnóstico molecular confirmado, com média de 3,6 polissonografias por criança, totalizando 288 exames. Distúrbios respiratórios do sono foram identificados em 85% dos participantes (68/80), sendo que 21% não apresentavam sintomas prévios. Entre os 68 casos com distúrbio respiratório do sono, 81% apresentavam apneia obstrutiva do sono, 3% apneia central, 7% apneia mista e 9% ronco primário. Entre aqueles com apneia obstrutiva ou mista, 58% (35/60) apresentavam quadro moderado ou grave. Em 44 crianças com ressonância correspondente, a gravidade do distúrbio respiratório não se correlacionou com estenose do forame magno (coeficiente de Spearman $\rho=0,03$). Entre 27 crianças que receberam terapia de precisão para acondroplasia, vosoritida ($n=18$), infigratinibe ($n=8$) ou recifercept ($n=1$), o índice mediano de distúrbios respiratórios por hora reduziu de 2,7 (percentis 25–75: 0,9–4,8) para 1,1 (0,3–2,6) após um ano de tratamento.

Hoskens et al.⁵⁴ avaliaram potenciais efeitos da vosoritida sobre o esqueleto craniofacial de crianças com acondroplasia por meio de imagem facial tridimensional longitudinal. O estudo incluiu crianças de 5 a 10 anos em uso de vosoritida. Os autores definiram um escore de fenótipo de acondroplasia com base na similaridade da forma facial dos participantes em relação ao padrão craniofacial típico da doença. A análise detectou uma redução pequena, porém significativa, no escore do fenótipo de acondroplasia ao longo do tratamento com vosoritida. Os resultados indicam mudança no escore entre a primeira e a última visita para 14 participantes, sugerindo possível efeito da vosoritida sobre o fenótipo craniofacial.

Em síntese, as evidências adicionais apresentadas após a Consulta Pública reforçam o sinal de benefício da vosoritida sobre crescimento linear, especialmente a partir de dados de vida real e registros internacionais, e trazem achados exploratórios sobre desfechos ortopédicos, respiratórios, craniofaciais e morfológicos da coluna. Os estudos de

Albuquerque et al.⁵⁸, Mohnike et al.⁵¹ e Shimada et al.⁵² são os mais próximos da PICO em termos de população, intervenção e desfechos de crescimento, embora sejam baseados predominantemente em evidência observacional. White et al.⁵⁵ e Irving et al.⁵⁶ apresentam maior robustez comparativa por utilizarem dados de estudos randomizados e controlados por placebo, mas avaliam desfechos anatômicos e ortopédicos não previstos diretamente na PICO. Buciek et al.⁵³ e Hoskens et al.⁵⁴ exploram desfechos não previstos na PICO, relacionados a distúrbios respiratórios do sono e características craniofaciais. Esses achados podem contextualizar potenciais efeitos da terapia para além do crescimento linear, mas devem ser interpretados como exploratórios. Portanto, essas publicações contribuem como evidências complementares, especialmente para contextualizar a plausibilidade de benefícios adicionais, mas sem eliminar as incertezas sobre impacto funcional, redução de complicações, necessidade de cirurgias e segurança em longo prazo.

19. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA CONSULTA PÚBLICA

Em relação às evidências clínicas, as contribuições recebidas reforçaram a relevância clínica e social da acondroplasia como condição rara, crônica, sistêmica e associada a importantes repercussões funcionais, psicossociais e assistenciais. As manifestações, favoráveis à incorporação da vosoritida, destacaram a ausência de terapias modificadoras da doença atualmente disponíveis no SUS, a necessidade de diagnóstico e acompanhamento especializados e a potencial importância de intervenções precoces para maximizar ganhos de crescimento e, possivelmente, reduzir complicações associadas à condição.

As contribuições técnico-científicas apresentadas pelo fabricante, por sociedades médicas, por profissionais especialistas e por Secretarias Estaduais de Saúde enfatizaram a consistência dos resultados observados nos ensaios clínicos e nas extensões de seguimento, sobretudo quanto ao aumento da velocidade de crescimento anual e à melhora do escore Z de altura. Também foram apresentados estudos de mundo real e evidências adicionais publicados recentemente, incluindo dados de registros internacionais e coortes observacionais, que sugerem manutenção do efeito sobre crescimento em diferentes faixas etárias, inclusive em crianças menores de 5 anos, além de potenciais efeitos em desfechos estruturais e funcionais, como alinhamento de membros inferiores, morfologia da coluna, alterações craniofaciais e distúrbios respiratórios do sono.

O NATS reconhece a relevância dessas evidências adicionais, especialmente no contexto de doença rara, em que os ensaios clínicos tendem a envolver amostras pequenas, seguimento limitado e restrições metodológicas inerentes à população pediátrica. Os dados de mundo real e os estudos observacionais apresentados contribuem para ampliar a compreensão sobre a utilização da vosoritida na prática clínica e são coerentes, em termos gerais, com o sinal de benefício previamente identificado nos ensaios clínicos. Esses achados também ajudam a contextualizar desfechos considerados importantes por pacientes, familiares e especialistas, como funcionalidade, autonomia, repercussões ortopédicas e qualidade de vida.

Entretanto, as novas evidências apresentadas não modificam substancialmente a avaliação crítica previamente realizada. Parte dos estudos encaminhados já havia sido incluída no relatório ou considerada como evidência adicional.

Outros estudos, embora relevantes, não atendem integralmente aos critérios definidos na pergunta PICO da avaliação, por apresentarem delineamento observacional, ausência de grupo controle adequado, heterogeneidade populacional, curto período de acompanhamento ou desfechos intermediários e exploratórios. Assim, permanecem limitações importantes quanto à inferência causal, à magnitude precisa do efeito e à tradução dos ganhos antropométricos em benefícios clínicos de longo prazo.

Para crianças com idade igual ou superior a 5 anos, o conjunto de evidências permanece mais consistente, com benefício demonstrado em velocidade de crescimento anual e escore Z de altura, sustentado por ensaio clínico randomizado e dados de extensão. Para crianças menores de 5 anos, as contribuições da CP reforçam a plausibilidade de benefício e a coerência dos achados com a faixa etária com idade igual ou superior a 5 anos, mas a certeza da evidência continua limitada, principalmente pela menor maturidade dos dados e dependência de estudos observacionais ou análises complementares. Dessa forma, a incerteza nessa faixa etária deve ser interpretada como limitação da robustez e precisão das estimativas disponíveis, e não como ausência de sinal de eficácia.

Dessa forma, as contribuições reforçam a existência de necessidade médica não atendida, a relevância do tratamento modificador da doença e a consistência do benefício da vosoritida sobre crescimento linear, particularmente em crianças com 5 anos ou mais. Contudo, não eliminam as incertezas previamente identificadas quanto à faixa etária mais jovem, aos desfechos clínicos de longo prazo, à duração ideal do tratamento, aos critérios de interrupção e ao impacto sobre complicações funcionais e ortopédicas. Esses aspectos reforçam a importância de critérios bem definidos de elegibilidade, início e interrupção do tratamento, confirmação diagnóstica, acompanhamento em centros especializados e monitoramento sistemático de efetividade e segurança em vida real.

Em relação aos aspectos econômicos, as contribuições apresentaram críticas ao fato de a avaliação econômica não ter incluído custos indiretos advindos da acondroplasia, em particular aqueles associados aos impactos na vida cotidiana e produtiva do paciente e de seus familiares. A avaliação dos anexos enviados mostrou que poucos se ativeram aos aspectos econômicos. Dentre estes houve contribuições apresentadas pelo fabricante, pela SBGM e Casa Hunter mencionando de forma crítica aspectos como o horizonte temporal adotado na análise econômica, a não inclusão de possíveis reduções em intercorrências cirúrgicas nestes pacientes, ou ainda, o baixo número de indivíduos projetados no AIO construído para se beneficiarem do medicamento no 1º ano de introdução deste.

O NATS compreende as colocações feitas, porém ressalta que há embasamento sólido para a adoção dos aspectos analíticos utilizados pelo NATS. Lembrando também que no universo das análises econômicas a adoção de princípios mais conservadores, ou mais liberais, pode ser igualmente válida, sendo que nessas situações as diferenças dizem respeito aos níveis de incerteza gerados e às limitações associadas.

Um aspecto relevante da consulta pública, foi a apresentação de um novo preço para o medicamento vosoritida, pelo fabricante do medicamento (e autor da demanda externa abordada neste relatório): foi oferecido um desconto de 30% sobre o PMVG 0%, tendo o valor da ampola (qualquer apresentação) passado para R\$ 2.174,12. Com base nisso, o NATS refez os cálculos da avaliação econômica e da AIO, tendo encontrado uma RCEI (por cm ganho por ano de vida) de

R\$ 493.967,84, já a RCEI (para qualidade de vida aferida pelo QoLISSY) foi de R\$ 1.171.070,99. Representando uma redução nos RCEIs, em relação aos números encontrados na análise prévia de cerca de R\$ 70 mil e de R\$ 110 mil (respectivamente para cm e QoLISY).

Já a análise de impacto orçamentário construída com base no novo preço ofertado, seria no cenário 1 (conservador), de R\$ 8.729.091,80, no 1º ano (11 tratados) e ao longo de 5 anos de R\$ 661.030.315,40 (833 tratados). Por sua vez, no cenário 2 (moderado) o impacto orçamentário ficaria em R\$ 17.458.183,60 no 1º ano (para 22 pessoas tratadas) e em 5 anos R\$ 807.044.214,60 (para 1.017) tratados. Quando a análise de impacto orçamentário foi ajustada para a prevalência de pacientes (3,2/100.000) e um *market share* mais agressivo, dadas as contribuições de consulta pública e discussões durante a reunião de apreciação do tema, os resultados indicam que a incorporação da vosoritida estaria associada a impacto orçamentário de R\$ 2,66 bilhões para o tratamento de 3.351 pacientes a partir de 2 anos de idade, e R\$ 2,86 bilhões para 3.602 pacientes no cenário a partir de 6 meses de idade.

É importante ressaltar que o vosoritida foi avaliado como uma tecnologia aditiva, não havendo também (até o momento) evidências de que o uso deste altere a necessidade de cuidados ou realização procedimentos, assim, no caso específico o impacto orçamentário equivale ao desembolso. Em relação à AIO, o NATS gostaria de mencionar que os cálculos foram feitos para os anos de 2026 a 2030, pois a 1ª apreciação do relatório foi em 2025 e para possibilitar a comparabilidade entre os valores então obtidos à época e agora.

Por fim, em relação à literatura enviada, nenhum dos títulos abordava aspectos referentes a análises econômicas no contexto da doença.

Vale destacar também que o demandante, em resposta às incertezas apontadas, apresentou cenários alternativos para o seu modelo econômico, com metanálise recente⁵⁸ e nova proposta comercial, reduzindo a RCEI de R\$ 1.062.627/QALY para R\$ 873.259/QALY. Cenários com início mais tardio pioraram a custo-efetividade, enquanto a ampliação do desconto reduziu o impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 2,4 bilhões para R\$ 2,1 bilhões.

20. ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE ACESSO GERENCIADO

Durante a consulta pública nº 12/2026, a empresa BioMarin, detentora do registro da tecnologia em questão, apresentou uma proposta de Acordo de Acesso Gerenciado (AAG) para a incorporação da vosoritida no tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.

A proposta de AAG apresentada pela empresa é de base financeira, do tipo preço por volume, consistindo na aplicação de níveis progressivos de desconto comercial, vinculados ao número de pacientes tratados em cada ano. Segundo a proposta apresentada, além do desconto basal de 30%, seriam considerados três níveis superiores de desconto, 32%, 34% e 35%, ativados à medida que se atingissem patamares anuais de 400, 650 e 900 pacientes tratados, respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8. Níveis progressivos de desconto de acordo com o volume de pacientes.

Patamar de volume de pacientes	Nível de desconto aplicado
Basal	30%
400 pacientes	32%
650 pacientes	34%
900 pacientes	35%

Entretanto, o mecanismo de preço por volume proposto pela empresa não é suficiente para reduzir as incertezas relacionadas ao elevado impacto orçamentário estimado para a incorporação da tecnologia. Embora a proposta preveja níveis de descontos progressivos conforme o alcance de patamares de volume contratado, o desconto máximo ofertado (35%) corresponderia a um acréscimo de apenas 5 pontos percentuais em relação ao desconto basal de 30%. Além disso, considerando a população elegível e a difusão da tecnologia estimada pela própria empresa, esse nível máximo de desconto seria alcançado somente no quinto ano após a incorporação, limitando a redução do impacto orçamentário ao longo do horizonte avaliado, particularmente nos primeiros anos. Por fim, mesmo com a aplicação de desconto progressivo, o impacto orçamentário permanece muito elevado, com valor acumulado de R\$ 2,4 bilhões em cinco anos. Em comparação ao cenário que considera apenas o desconto basal de 30%, a redução do impacto orçamentário é de aproximadamente R\$ 120 milhões, indicando o limitado benefício financeiro do mecanismo proposto (Tabela 9).

Tabela 9. Impacto orçamentário com a aplicação do mecanismo de preço por volume proposto conforme dados apresentados pelo fabricante.

Ano	População em tratamento	Nível de desconto	IO com desconto progressivo	IO com desconto basal	Diferença IO com desconto basal e progressivo
1	414	32%	R\$ 319.145.831,10	R\$ 328.531.273,20	R\$ 9.385.442,10
2	491	32%	R\$ 378.503.872,15	R\$ 389.634.915,80	R\$ 11.131.043,65
3	620	32%	R\$ 477.947.863,00	R\$ 492.003.356,00	R\$ 14.055.493,00
4	758	34%	R\$ 567.143.066,30	R\$ 601.513.780,40	R\$ 34.370.714,10
5	903	35%	R\$ 665.396.273,85	R\$ 716.579.081,40	R\$ 51.182.807,55
Acumulado			R\$ 2.408.136.906,40	R\$ 2.528.262.406,80	R\$ 120.125.500,40

Nota: Os cálculos apresentados na tabela consideram a população elegível e a difusão da tecnologia apresentada pela fabricante durante a consulta pública.

A empresa propôs que o volume de unidades do medicamento seria utilizado como parâmetro equivalente ao número de pacientes, considerando o quantitativo anual a ser definido para aquisição. Para tanto, o volume total do medicamento previsto em cada ano seria convertido em número de pacientes, permitindo a determinação do nível de desconto aplicável. No entanto, com base no fluxo de aquisição de tecnologias pelo Ministério da Saúde, o monitoramento do acordo a partir da conversão entre unidades adquiridas e número de pacientes tratados apresentaria limitações operacionais relevantes.

Adicionalmente, a proposta da empresa prevê a definição prospectiva do nível de desconto com base no volume contratado, o qual seria aplicado integralmente durante o respectivo período contratual. Assim, uma vez atingido determinado patamar de volume de pacientes, o desconto correspondente seria aplicado à totalidade das unidades adquiridas no período de 12 meses. Entretanto, a proposta não apresenta detalhamento acerca da operacionalização desse mecanismo. Considerando que o volume contratado seria definido prospectivamente para a determinação do nível

de desconto, não fica claro como seriam tratadas aquisições adicionais realizadas dentro do mesmo período contratual. Em especial, permanece incerto se eventual alcance de um novo patamar de volume no mesmo período implicaria a revisão do desconto inicialmente estabelecido e de que forma esse ajuste seria operacionalizado. Essas incertezas comprometeriam a implementação e a previsibilidade orçamentária do acordo.

Além do AAG, a empresa propôs manter a disponibilização da testagem genética para a confirmação molecular do diagnóstico da acondroplasia em pacientes com suspeita clínica. Também foi proposto que, caso a vosoritida fosse incorporada ao SUS, a empresa também incluiria o Brasil no estudo clínico da sua nova molécula (BMN-333), que está em desenvolvimento para o tratamento da acondroplasia. Trata-se de um estudo randomizado e controlado, no qual o braço controle prevê o tratamento com vosoritida e o braço experimental o uso da nova molécula. A estimativa é de que participariam aproximadamente 18 pacientes no país, os quais receberiam a vosoritida no contexto do ensaio clínico no horizonte de cinco anos. No entanto, essa possibilidade não deve ser incorporada às estimativas de população elegível ou de impacto orçamentário, pois está sujeita a incertezas relevantes, como a ausência de garantia de aprovação do ensaio clínico para realização no Brasil, a imprevisibilidade quanto ao seu cronograma de execução e à efetiva aceitação de participação por parte dos pacientes elegíveis.

Essas considerações foram apresentadas e discutidas durante a 14ª reunião da Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado (SubAG), realizada em 28 de maio de 2026. Os membros presentes na reunião discutiram e concluíram que as incertezas econômicas para a incorporação da tecnologia, previamente apontadas neste relatório, não são endereçadas na proposta de AAG apresentada pela empresa.

21. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO FINAL

Na 152ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 18 de junho de 2026, a discussão sobre a incorporação da vosoritida para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas retomou os principais pontos debatidos na apreciação inicial e considerou as contribuições recebidas durante a consulta pública. O Comitê de medicamentos reconheceu a existência de uma importante necessidade em saúde não atendida para a população com acondroplasia, bem como a relevância clínica da tecnologia, especialmente diante da ausência de alternativas terapêuticas modificadoras da doença disponíveis no SUS. Também foi destacado o expressivo engajamento social durante a consulta pública, com mais de 14 mil contribuições, incluindo manifestações de familiares, pacientes, especialistas e sociedades médicas, que reforçaram aspectos relacionados à qualidade de vida, autonomia, funcionalidade, desenvolvimento psicossocial e potenciais benefícios para além do ganho estatutal.

Durante a discussão, foi ressaltado que a avaliação da tecnologia não deveria se restringir ao aumento da velocidade de crescimento ou ao ganho de centímetros em estatura. Especialistas e representantes da sociedade civil enfatizaram que a acondroplasia envolve manifestações sistêmicas relevantes, incluindo alterações craniofaciais, compressão cervicomedular, estenose de forame magno, distúrbios respiratórios do sono, deformidades ortopédicas,

limitações funcionais e impactos sobre atividades básicas de vida diária. Nesse contexto, foi discutida a importância do tratamento precoce, particularmente em crianças mais jovens, considerando que o período inicial da vida corresponderia a uma janela de maior crescimento, plasticidade anatômica e potencial de prevenção de complicações. Ainda assim, membros do Comitê ponderaram que parte das evidências adicionais apresentadas, embora clinicamente relevante e favorável à plausibilidade de benefício em desfechos funcionais, ainda possuem limitações quanto à robustez metodológica, ao desenho dos estudos e à necessidade de sistematização mais qualificada.

Outro ponto amplamente discutido foi a ampliação da população elegível para crianças a partir de 6 meses de idade. Na apreciação inicial, haviam sido apontadas incertezas relacionadas à extrapolação das evidências, uma vez que os estudos clínicos principais incluíram majoritariamente crianças a partir de 2 anos. Na apreciação final, alguns membros reconheceram que as informações adicionais, os dados complementares e as contribuições de especialistas trouxeram maior sustentação à possibilidade de benefício em crianças mais jovens. Contudo, permaneceu a preocupação quanto ao impacto de uma eventual incorporação em larga escala, considerando que a oferta pelo SUS poderia alcançar número de pacientes superior ao observado nos estudos e ao atualmente atendido pela via judicial.

A dimensão econômica foi o principal eixo de divergência e sustentou a recomendação desfavorável pela maioria dos membros. O Comitê reconheceu que a tecnologia apresenta benefício clínico, mas reiterou que a análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário não constituem apenas avaliações financeiras, estando relacionada também a aspectos de equidade, justiça distributiva e custo de oportunidade no âmbito do SUS. Foi discutido que a razão de custo-efetividade incremental permaneceu muito acima dos limiares usualmente considerados, mesmo quando aplicado limiar alternativo usualmente considerado para doenças raras. Os membros destacaram que aceitar extrapolações muito elevadas desses parâmetros implicaria priorizar maior investimento para um grupo específico de pacientes em detrimento de outras necessidades igualmente relevantes no sistema de saúde.

Também foi debatida a proposta de AAG apresentada pela empresa, incluindo descontos progressivos por volume e possibilidade de mecanismos adicionais de compartilhamento de risco. Embora tenha sido reconhecido que houve redução do preço ofertado em relação às propostas anteriores, os membros consideraram que o desconto adicional apresentado ainda era insuficiente para tornar a tecnologia economicamente aceitável frente ao impacto orçamentário estimado. Foram mencionadas incertezas operacionais relacionadas à proposta, como a forma de conversão entre número de pacientes e unidades adquiridas, a aplicação dos descontos em aquisições adicionais ou em diferentes contratos firmados no mesmo ano. Parte dos membros considerou que tais aspectos poderiam ser aprimorados em negociação posterior, mas prevaleceu o entendimento de que a proposta, no formato apresentado, não equacionava adequadamente o risco orçamentário nem as incertezas de implementação.

A judicialização do acesso à vosoritida também ocupou papel de destaque na discussão. Foi informado que muitos pacientes já recebem o medicamento por decisão judicial, com gasto relevante para o MS e estados da federação, e que a não incorporação não eliminaria necessariamente essa demanda. Alguns membros ponderaram que, nesse cenário, a incorporação poderia permitir maior organização do acesso, definição de critérios de elegibilidade, monitoramento dos

pacientes e eventual redução de custos em comparação à aquisição judicializada. Por outro lado, outros membros reforçaram que a judicialização não deve ser utilizada como parâmetro central para recomendações da Conitec, uma vez que não representa acesso planejado, isonômico, sustentável ou adequadamente previsto no orçamento do sistema. Assim, embora tenha sido reconhecida a necessidade de enfrentar a judicialização e buscar alternativas de negociação, prevaleceu o entendimento de que ela não justificaria, por si só, a incorporação diante das incertezas econômicas e do impacto orçamentário projetado.

Houve manifestações favoráveis à incorporação por representantes da Associação Médica Brasileira, do Conselho Nacional de Saúde e do Conselho Federal de Medicina, fundamentadas principalmente na relevância clínica da tecnologia, na gravidade da condição, na possibilidade de modificação da história natural da doença, na importância do tratamento precoce e na existência de pacientes já em uso do medicamento por via judicial. Entretanto, a maioria dos membros apresentou um posicionamento desfavorável, considerando que, apesar do reconhecimento do benefício clínico e da lacuna assistencial, a tecnologia apresentava custo elevado, impacto orçamentário expressivo e proposta de AAG ainda insuficiente para garantir acesso sustentado e sustentável no SUS.

Ao final da discussão, reforçou-se que a recomendação desfavorável não representava fechamento do diálogo com a empresa ou com os atores envolvidos. Os membros do Comitê destacaram que permanece aberta a possibilidade de novas rodadas de negociação, com vistas à construção de uma proposta que permita maior previsibilidade orçamentária, sustentabilidade e organização do acesso. Dessa forma, a deliberação final considerou que, embora a vosoritida apresente potencial benefício clínico relevante e responda a uma necessidade de saúde não atendida, os elementos disponíveis na apreciação final não foram suficientes para superar as incertezas econômicas, operacionais e orçamentárias previamente identificadas, resultando em recomendação final desfavorável à incorporação.

22. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 152ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 18 de junho de 2026, deliberaram, por maioria simples, pela não incorporação da vosoritida para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas. O Comitê reconheceu a existência de uma necessidade em saúde não atendida, a relevância clínica da condição e o potencial benefício da tecnologia, especialmente diante das manifestações sistêmicas da acondroplasia e dos possíveis impactos do tratamento sobre desfechos funcionais, qualidade de vida, autonomia e desenvolvimento das crianças. A decisão baseou-se nas incertezas relevantes quanto à sustentabilidade da incorporação no SUS, sobretudo em razão da razão de custo-efetividade incremental elevada, do expressivo impacto orçamentário estimado e da insuficiência da proposta de AAG apresentada pela empresa para equacionar o custo de oportunidade associado à tecnologia. Embora tenha havido redução progressiva do preço ofertado e discussão sobre proposta de desconto por volume e eventual acordo de acesso gerenciado, entendeu-se que os termos

apresentados ainda não conferiam previsibilidade suficiente quanto ao custo total, à aplicação dos descontos e à sustentabilidade do acesso em escala nacional. Assim, apesar do reconhecimento da lacuna assistencial e do potencial benefício clínico da vosoritida, os elementos apresentados na apreciação final não foram considerados suficientes para superar as incertezas econômicas, orçamentárias e operacionais previamente identificadas. Assim, foi assinado registro de deliberação nº 1.117/2026.

23. REFERÊNCIAS

1. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 3 de dezembro de 2019;14(1):1. doi:10.1186/s13023-018-0972-6
2. Ceroni JRM, Soares DC de Q, Testai L de C, Kawahira RSH, Yamamoto GL, Sugayama SMM, et al. Natural history of 39 patients with Achondroplasia. *Clinics.* 2018;73:e324. doi:10.6061/clinics/2018/e324
3. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A.* 9 de maio de 2012;158A(5):1038–45. doi:10.1002/ajmg.a.35246
4. Fano V, Kim CA, Rosselli P, Dib R El, Shediach R, Magalhães T, et al. Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet J Rare Dis.* 4 de dezembro de 2022;17(1):4. doi:10.1186/s13023-021-02142-3
5. Tofts LJ, Armstrong JA, Broley S, Carroll T, Ireland PJ, Koo M, et al. Australian guidelines for the management of children with achondroplasia. *J Paediatr Child Health.* 11 de fevereiro de 2023;59(2):229–41. doi:10.1111/jpc.16290
6. Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. *Curr Opin Pediatr.* agosto de 2010;22(4):516–23. doi:10.1097/MOP.0b013e32833b7a69
7. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *The Lancet.* julho de 2007;370(9582):162–72. doi:10.1016/S0140-6736(07)61090-3
8. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia*. *Clinical Pediatric Endocrinology.* 2020;29(1):25–42. doi:10.1297/cpe.29.25
9. Llerena J, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV, et al. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. *BMC Pediatr.* 19 de agosto de 2022;22(1):492. doi:10.1186/s12887-022-03505-w
10. Alzyoud JAM, Rababah E, Almuhaissen MHO, Al-Qtaitat Al. Bone Age Determination of Epiphyseal Fusion at Knee Joint and Its Correlation with Chronological Age. *Medicina (B Aires).* 8 de maio de 2024;60(5):779. doi:10.3390/medicina60050779
11. Murton MC, Drane ELA, Goff-Leggett DM, Shediach R, O'Hara J, Irving M, et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 29 de setembro de 2023;40(9):3639–80. doi:10.1007/s12325-023-02549-3
12. Savarirayan R, Hoover-Fong J, Ozono K, Backeljauw P, Cormier-Daire V, DeAndrade K, et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 6 de maio de 2025;21(5):314–24. doi:10.1038/s41574-024-01074-9
13. Armstrong JA, Pacey V, Tofts LJ. Medical complications in children with achondroplasia. *Dev Med Child Neurol.* 2 de agosto de 2022;64(8):989–97. doi:10.1111/dmcn.15194
14. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, Bober MB, Gough E, Hashmi SS, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study—a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. *Orphanet J Rare Dis.* 23 de dezembro de 2021;16(1):522. doi:10.1186/s13023-021-02141-4
15. Witt S, Kolb B, Bloemeke J, Mohnike K, Bullinger M, Quitmann J. Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 9 de dezembro de 2019;14(1):194. doi:10.1186/s13023-019-1171-9
16. Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E, Selicorni A, Heath KE, Haeusler G, et al. Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 15 de março de 2023;18(1):56. doi:10.1186/s13023-023-02652-2

17. Llerena J, Rosselli P, Aragão A, Valenzuela C, Bertola D, Mendez Y, et al. Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA): Findings from an observational and multinational study focused on health-related quality of life in individuals with achondroplasia in Latin America. *Genetics in Medicine Open*. 2024;2:100843. doi:10.1016/j.gimo.2023.100843
18. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: A 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 19 de novembro de 2007;143A(21):2502–11. doi:10.1002/ajmg.a.31919
19. Baker-Smith CM, Isaiah A, Melendres MC, Mahgerefteh J, Lasso-Pirot A, Mayo S, et al. Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *J Am Heart Assoc*. 21 de setembro de 2021;10(18). doi:10.1161/JAHA.121.022427
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula – Voxzogo (vosoritida). 2025.
21. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. setembro de 2020;396(10252):684–92. doi:10.1016/S0140-6736(20)31541-5
22. Clinton JL, Magalhaes TSPC, Bordallo AP, Collett-Solberg PF. Hypertrichosis associated with the use of C-type natriuretic peptide analogue: a case report. *J Med Case Rep*. 22 de abril de 2025;19(1):185. doi:10.1186/s13256-025-05231-0
23. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, Phillips J, Polgreen LE, Tofts L, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3–59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. janeiro de 2024;8(1):40–50. doi:10.1016/S2352-4642(23)00265-1
24. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *New England Journal of Medicine*. 4 de julho de 2019;381(1):25–35. doi:10.1056/NEJMoa1813446
25. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine*. dezembro de 2021;23(12):2443–7. doi:10.1038/s41436-021-01287-7
26. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong JE, Harmatz P, et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. *Med (N Y)*. 9 de maio de 2025;6(5):100566. doi:10.1016/j.medj.2024.11.019 PubMed PMID: 39740666.
27. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong JE, Harmatz P, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life. *Genet Med*. dezembro de 2024;26(12):101274. doi:10.1016/j.gim.2024.101274 PubMed PMID: 39305160.
28. Cormier-Daire V, Edouard T, Isidor B, Mukherjee S, Pimenta JM, Rossi M, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Vosoritide in Children with Achondroplasia: French Early Access Program. *Horm Res Paediatr*. 25 de janeiro de 2025;1–17. doi:10.1159/000543743
29. Sawamura K, Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Imagama S. Changes in the Alignment of the Spine and Lower Limb in Children With Achondroplasia Treated With Vosoritide: A Single-center, 1-year Follow-up Prospective Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. setembro de 2025;45(8):519–24. doi:10.1097/BPO.0000000000002980
30. Reincke S, Semler O, Junghänel-Welzing S, Stasek S, Rehberg M, Pfeiffer E, et al. Real-world Outcome of Vosoritide Treatment in Children With Achondroplasia: A 12-month Retrospective Observational Study. *J Endocr Soc*. 24 de março de 2025;9(5). doi:10.1210/jendso/bvaf041

31. Rua IB, Silva I, Beger C, Gomes C, Pais MJ, Mirante A, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Vosoritide in Achondroplasia: Results from a Single Center in Portugal. *Adv Ther.* 5 de agosto de 2025;42(8):3726–42. doi:10.1007/s12325-025-03223-6
32. Clinton JL, Magalhaes TSPC, Bordallo AP, Collett-Solberg PF. Hypertrichosis associated with the use of C-type natriuretic peptide analogue: a case report. *J Med Case Rep.* 22 de abril de 2025;19(1):185. doi:10.1186/s13256-025-05231-0
33. Paula BA, Magalhaes T, Botti H, Horovitz D, Llerena JJ, Collett-Solberg P. A single center real world experience with vosoritide for the treatment of children with achondroplasia. *Endocrine Abstracts.* 9 de maio de 2025. doi:10.1530/endoabs.110.EP746
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília, DF; 2014.
35. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health.* janeiro de 2022;25(1):3–9. doi:10.1016/j.jval.2021.11.1351
36. Alves C, Raskin S, Pinto Jr A, Brito A, Azevedo A, Kocki C. Acondroplasia: etiologia, apresentação clínica e tratamento (Diretriz). Rio de Janeiro; 2023.
37. Crowder C, Austin D. Age ranges of epiphyseal fusion in the distal tibia and fibula of contemporary males and females. *J Forensic Sci.* setembro de 2005;50(5):1001–7. PubMed PMID: 16225203.
38. Ministério da Saúde. SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME no SUS.
39. Rohenkohl AC, Bullinger M, Quitmann J. [Quality of life in children, adolescents, and young adults with achondroplasia]. *Orthopade.* março de 2015;44(3):212–8. doi:10.1007/s00132-014-3020-9 PubMed PMID: 25217045.
40. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília, DF; 2022.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília; 2012.
42. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2024. Projeções da População.
43. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>.
44. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
45. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
46. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
47. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
48. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
49. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.

50. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.
51. Mohnike K, Beger C, Gausche R, Hoyer-Kuhn H, Muschol N, Palm K, et al. The CrescNet Registry Achondroplasia Module: Real-World Demographic Data and Clinical Outcomes in Untreated and Vosoritide-Treated Individuals. *Horm Res Paediatr*. 30 de janeiro de 2026;1–15. doi:10.1159/000550795
52. Shimada T, Nakayama H, Ueda I, Ishimi T, Yamada C, Nakano Y, et al. Real-world safety and age-dependent effectiveness of vosoritide in achondroplasia: A single-center retrospective analysis of transition from growth hormone to vosoritide. *Bone*. fevereiro de 2026;203:117722. doi:10.1016/j.bone.2025.117722
53. Buciek LH, Jacobsen JR, Raj S, Adams AM, Vandeleur M, Hove HB, et al. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia assessed by polysomnography: a retrospective chart review. *Arch Dis Child*. janeiro de 2026;111(1):43–8. doi:10.1136/archdischild-2025-328595
54. Hoskens H, Aponte JD, Da Silva C, Coward T, Hallgrímsson B, Irving M. Three-dimensional craniofacial imaging in children with achondroplasia treated with vosoritide. *Genetics in Medicine Open*. 2025;3:103463. doi:10.1016/j.gimo.2025.103463
55. White KK, Irving M, Mukherjee S, Rivat C, Sabir I, Dee A, et al. Effect of vosoritide on genu varum in children with achondroplasia after 1 year in randomized placebo-controlled trials. *J Endocr Soc*. 6 de fevereiro de 2026;10(3). doi:10.1210/jendso/bvag024
56. Irving M, Savarirayan R, Hoover-Fong JE, Dee A, Mukherjee S, Rivat C, et al. Effect of vosoritide on spine morphology in children with achondroplasia: 1-year results from a randomized phase 2 study. *J Endocr Soc*. 6 de fevereiro de 2026;10(3). doi:10.1210/jendso/bvag008
57. Chen L, Zhang X, Zhang X, Lu W, Xiao Y, Wang F, et al. Real-World Data: Effectiveness and Safety of Vosoritide in the Treatment of Achondroplasia in Chinese Population. 2025. doi:10.2139/ssrn.5219310
58. Albuquerque ALB, Dacoregio MI, Rodrigues CG, Bertola DR, Zattar Ribeiro PV. Real-world outcomes of vosoritide in achondroplasia: A systematic review and meta-analysis of multinational clinical evidence. *Genetics in Medicine*. março de 2026;28(3):101670. doi:10.1016/j.gim.2025.101670
59. Khan M, Akhtar SMM, Zulfiqar E, Sabir H, Amer SA. Efficacy and Safety of Vosoritide for Achondroplasia: A Systematic Review and Dose-Related Meta-Analysis, 2024 Article type: Systematic review and Dose-related Meta-analysis. 2024. doi:10.21203/rs.3.rs-4451136/v1
60. Jones HL, Nania TI, Moore JM, Reed JD, Lyons AW, Potter P, et al. Vosoritide (Voxzogo) for Achondroplasia: A Review of Clinical and Real-World Evidence. *Cureus*. 15 de julho de 2025. doi:10.7759/cureus.87983
61. Semler O, Cormier-Daire V, Lausch E, Bober MB, Carroll R, Sousa SB, et al. Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. *Adv Ther*. 26 de janeiro de 2024;41(1):198–214. doi:10.1007/s12325-023-02705-9
62. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediak R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2297–2316. doi:10.1002/ajmg.a.61787.
63. Clarivate Analytics. Cortellis Competitive Intelligence [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
64. European Patent Office. European Patent Office – Espacenet Advanced Search [Internet]. 2025. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP
65. World Intellectual Property Organization. Patentscope Search – World Intellectual Property Organization [Internet]. 2025. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>
66. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial – Base de Patentes [Internet]. 2025. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>

67. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>
68. Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. 1996.
69. Brasil. Lei nº 10.196, de 14 de fevereiro de 2001. 2001.

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

Crianças a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia molecularmente confirmada (variante *FGFR3*) com epífises abertas

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a vosoritida, comercializada na forma de frasco-ampola contendo 0,4 mg ou 0,56 mg ou 1,2 mg de pó liofilizado para solução.

Comparadores

Comparação com tratamento de suporte, incluindo cuidados paliativos, fisioterapias, cirurgias corretivas, ou placebo.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas, foram priorizados os desfechos de proporcionalidade corporal (relação tronco/pernas), velocidade anual de crescimento, ganho cumulativo de altura, mudança no escore Z de altura, redução de cirurgia corretiva, qualidade de vida, mortalidade e segurança (eventos adversos totais e graves, eventos adversos emergentes de tratamento).

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase 2 e 3 e estudos de seguimento.

Critérios de exclusão

- Estudos que não avaliam os desfechos elencados neste PTC;
- Publicações que não atendam aos critérios de inclusão, registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, publicações de apresentações em congressos e eventos científicos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais estudos, foi realizada uma busca no mês de junho de 2025 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase, LILACS via BVS, Cochrane Library e PROSPERO. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos *AND* ou *OR*, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. No quadro a seguir, são detalhadas as estratégias de busca.

Quadro A1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas no mês de abril/2025.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
MEDLINE/PubMed	((((((achondroplasia[MeSH Terms]) OR (achondroplasias[MeSH Terms])) OR (achondroplasia[Title/Abstract])) AND (Paediatric)) OR (paediatric[Title/Abstract])) OR (child[Title/Abstract])) AND (vosoritida)) OR (vosoritida[MeSH Terms])) OR (vosoritida[Title/Abstract])	10
Embase	('achondroplasia'/exp OR achondroplasia:ti,ab) AND ('vosoritide'/exp OR vosoritide:ti,ab) AND ('child'/exp OR 'infant'/exp OR 'adolescent'/exp OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR adolescen*:ti,ab)	149
LILACS/BVS	(achondroplasia) OR (achondroplasias) AND (vosoritida) AND (child)	1
Cochrane Library	#1 (paediatric) AND (vosoritida) #2 (paediatric) #3 (vosoritid) #4 #1 AND #2 AND #3	8
Prospero	(achondroplasia) AND (vosoritida)	4
TOTAL		172

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por dois avaliadores independentes, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo, seguida pela etapa de leitura do texto completo. Empregou-se o aplicativo *web Rayyan* para realizar a exclusão das referências duplicadas e todo o processo de triagem dos estudos em avaliação. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Um total de onze publicações foram selecionadas. Dessas, seis publicações foram incluídas na síntese de evidências.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por um único avaliador em planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Foram extraídas as seguintes informações: características dos estudos e intervenção, características dos participantes e resultados para os desfechos, conforme descritos nos estudos originais.

Análise do risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta de Risco de Viés 2 (RoB-2) para o estudo tipo ensaio clínico randomizado, fase 2 e fase 3; e para o estudo de mundo real e estudos de extensão de braço único (sem grupo-comparador) foi utilizado como ferramenta de avaliação o checklist do Joanna Briggs Institute (JBI) para Série de Casos (*JBI for Case Series*), instrumento padronizado indicado para pesquisas em que todos os participantes recebem a mesma intervenção. Este checklist examina dez dimensões: (1) definição explícita dos critérios de inclusão, (2) padronização e confiabilidade do diagnóstico, (3) validade do método diagnóstico, (4) inclusão consecutiva dos participantes, (5) completude da série (ausência de perdas injustificadas), (6) descrição demográfica detalhada, (7)

descrição clínica basal, (8) clareza dos desfechos e do período de seguimento, (9) identificação precisa do(s) centro(s) assistencial(is) e (10) adequação da análise estatística.

As análises de risco de viés estão detalhadas no **Apêndice 4**, com os julgamentos e os respectivos motivos explicitados.

Síntese e análise de dados

Foram elaboradas tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos. Os resultados de interesse foram apresentados por meio de descrição narrativa dos principais achados, empregando estatística descritiva disponível, pontuações em ferramentas específicas, diferenças entre medidas. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para alguns desfechos foram apresentadas comparações entre a intervenção e o comparador, conforme dados disponíveis nos estudos incluídos.

Avaliação da certeza da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Em conjunto, há seis quadros que demonstram a certeza de evidência para os diferentes estudos incluídos (incluindo os estudos de mundo real) e desfechos avaliados.

No ensaio clínico, fase 3, pivotal a certeza da evidência variou de moderada a muito baixa, dependendo do desfecho. Os domínios que mais contribuíram para os rebaixamentos foram evidência indireta, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos; e imprecisão, em virtude de o IC perpassar o valor nulo ou ter elevada amplitude. Nas extensões do estudo de fase 3 a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa, dependendo do desfecho, sendo que os domínios que contribuíram para os rebaixamentos foram alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes; evidência indireta, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos; e imprecisão, em virtude de o IC apresentar elevada amplitude.

No ensaio clínico de fase 2, braço único, a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa, sendo que os domínios que mais contribuíram para os rebaixamentos foram alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes; evidência indireta, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos; e imprecisão, em virtude de o IC perpassar o efeito nulo. Enquanto que o ensaio clínico fase 2, com comparador, a certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos, sendo que os domínios que contribuíram para os rebaixamentos foram inconsistência (heterogeneidade clínica entre coortes etárias com diferentes doses e padrões de crescimento, reduzindo a confiança na estimativa única de efeito), evidência indireta (não há análise estratificada por coorte em concordância com a PICO), imprecisão (IC perpassa o valor nulo ou apresenta elevada amplitude) e viés de publicação (evidência deriva de um único estudo pequeno, patrocinado pela indústria e potencialmente sujeito à publicação seletiva).

Nos estudos de mundo real, a certeza da evidência foi considerada baixa para todos os desfechos, sendo que os domínios que contribuíram para os rebaixamentos foram alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios

e ausência de controles concomitantes e evidência indireta, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos em um dos estudos.

Quadro A2. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico entre vosoritida *versus* placebo (fase 3, seguimento: 52 semanas)

Avaliação da qualidade da evidência							No de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida/Placebo			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano; seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	60/61	LSMD +1,57 cm/ano (IC 95% 1,22- 1,93)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Escore Z de altura (seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	60/61	LSMD +0,28 (IC 95% 0,17- 0,39)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Crescimento proporcional dos segmentos corporais (relação segmento superior:inferior; seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	60/61	LSMD -0,01 (IC 95% -0,05 – 0,02)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	60/61	Vosoritida: 59/60 (98%) Placebo: 60/61 (98%) RR ≈ 0,99 (IC 95% 0,95 – 1,05)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves (seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave ^a	Muito grave ^{b,c}	nenhum	60/61	Vosoritida: 3/60 (5%) Placebo: 4/61 (7%) RR 0,76 (IC 95% 0,18 – 3,26)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; RR – Risco relativo; LSMD: diferença média dos mínimos quadrados
Explicações:
a. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos;
b. *downgrading* de um nível, pois o IC perpassa o valor nulo (ausência de efeito);
c. *downgrading* de um nível, pois o IC apresenta elevada amplitude.

Quadro A3. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico entre vosoritida *versus* placebo (fase 2, seguimento: 52 semanas)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida/Placebo			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano; seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	grave ^a	não grave	grave ^b	viés de publicação detectado ^c	15/16	LSMD 1,10 cm/ano (IC 95% 0,13 a 2,07)	⊕○○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura (seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	grave ^a	não grave	grave ^d	viés de publicação detectado ^c	15/16	LSMD 0,33 (IC 95% 0,00 a 0,67)	⊕○○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Crescimento proporcional dos segmentos corporais (relação segmento superior:inferior; seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	grave ^a	não grave	grave ^d	viés de publicação detectado ^c	15/16	LSMD -0,06 (IC 95% -0,20 a 0,09)	⊕○○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos (população total, seguimento: 52 semanas)										

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida/Placebo			
1	estudos clínicos	não grave	grave ^a	grave ^e	não grave	viés de publicação detectado ^c	15/16	Todos os participantes relataram ao menos um evento adverso, predominando reações leves e transitórias no local da injeção	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Eventos adversos graves (população total, seguimento: 52 semanas)

1	estudos clínicos	não grave	grave ^a	grave ^e	grave ^d	viés de publicação detectado ^c	15/16	Vosoritida: 3/43 Placebo: 6/32 RR 0,37 (IC 95 % 0,10 a 1,38)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------------------	---	-------	--	---------------------	---------

Legenda: IC – Intervalo de confiança; RR – Risco relativo; LSMD: diferença média dos mínimos quadrados

Explicações:

- a. *downgrading* de um nível, pois há heterogeneidade clínica entre coortes etárias com diferentes doses e padrões de crescimento, reduzindo a confiança na estimativa única de efeito.
- b. *downgrading* de um nível, pois o IC apresenta elevada amplitude;
- c. *downgrading* de um nível, devido a evidência derivar de um único estudo pequeno, patrocinado pela indústria e potencialmente sujeito à publicação seletiva.
- d. *downgrading* de um nível, pois o IC perpassa o valor nulo (ausência de efeito);
- e. *downgrading* de um nível, pois não há análise estratificada por coorte em concordância com a PICO.

Quadro A4. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico de braço único (fase 2, seguimento: 42 meses)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	30	DM +1,46 cm/ano (IC 95% -0,15 a 3,07)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	Não grave	nenhum	30	DM +1,03 (IC 95% 0,81 a 1,24)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	35	Todos os participantes apresentaram EAs leves e transitórios predominam (reação no local da injeção).	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	35	4/35 (11 %)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; DM – Diferença de média; EAs – Eventos adversos;

Explicações:

- a. *downgrading* de um nível devido ao alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes
- b. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos;
- c. *downgrading* de um nível, pois o IC perpassa o valor nulo (ausência de efeito).

Quadro A5. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 2 anos)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida/Não tratados			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	44/38	As crianças tratadas continuamente com vosoritida mantiveram velocidade de crescimento relativamente estável (5,39 → 5,52 cm/ano). Já aquelas que migraram do placebo para o tratamento mostraram aumento de 3,81 → 5,43 cm/ano. Esse resultado dos participantes que migraram para o tratamento com vosoritida se assemelhou ao efeito inicial observado no braço vosoritida no início do tratamento do estudo randomizado.	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	52/38	A comparação entre o grupo vosoritida com dados de pacientes não tratados (considerando o período placebo e um ano adicional do estudo observacional anterior ao início do estudo randomizado controlado) mostrou uma LSMD de +0,44 (IC 95% 0,25 a 0,63)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Crescimento proporcional dos segmentos corporais (relação segmento superior:inferior)										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	45/38	A comparação entre o grupo vosoritida com dados de pacientes não tratados (considerando o período placebo e um ano adicional do estudo observacional anterior ao início do estudo randomizado controlado) mostrou uma LSMD de -0,05 (IC 95% -0,09 a -0,01)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	119/-	98 % tiveram EAs leves. Não foram detectados novos EAs.	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	119/-	0/119	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; LSMD: diferença média dos mínimos quadrados; EAs – Eventos adversos.

Explicações:

a. *downgrading* de um nível devido ao alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes.

b. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos;

Quadro A6. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 4,5/6 anos)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida/Não tratados*			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	119/1374	A média dessas diferenças foi de 1,84 ± 0,38 cm/ano em meninos e 1,44 ± 0,63 cm/ano em meninas. Isso representaria um ganho adicional estimado em altura de 20 cm para meninos e 16 cm para meninas ao longo do período de 11 anos em comparação com a acondroplasia não tratada.	 Baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	119/1374	3 anos de tratamento: +0,89 (0,44) 4,5 anos de tratamento: +1,28 (0,47)	 Baixa	IMPORTANTE
Crescimento proporcional dos segmentos corporais (relação segmento superior:inferior)										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	119/1374	Aos 4,5 anos, as médias das mudanças em relação à linha de base foram de – 0,18 (DP 0,16; IC 95% -0,26 a -0,10), – 0,08 (DP 0,31; IC 95% -0,30 a -0,14) e – 0,03 (DP 0,12; IC 95% -0,14 a -0,08), para cada um dos três grupos etários na linha de base ≥5 a <8, ≥8 a <11, e ≥11 anos, respectivamente	 Baixa	IMPORTANTE
Qualidade de vida (QoLISY; seguimento: 52 semanas)										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	119	relatado por cuidadores (3 anos de tratamento): + 3,25 (15,48) autorrelatado pelos participantes (3 anos de tratamento): +5,43 (17,74)	 Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	119	118/119 (99,2%)	 Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
1	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	119	22/119 (18,5%)	 Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; DM – Diferença de média; EAs – Eventos adversos; * coorte externa de crianças com acondroplasia provenientes do estudo observacional CLARITY (coorte de história natural).

Explicações:

- a. downgrading de um nível devido ao alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes.
- b. downgrading de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos.
- c. downgrading de um nível, pois o IC apresenta elevada amplitude.

Quadro A7. Avaliação da certeza de evidências a partir dos estudos de mundo real (seguimento: 12 meses)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)										
3	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	65	Os três resultados são consistentes, reportando ganhos médios que variam entre 5,4 e 6,0 cm/ano	 Baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura										
4	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	97	Os quatro estudos demonstram uma melhora consistente e predominantemente estatisticamente significativa no escore Z de altura, com ganhos médios variando de +0,3 a +0,52.	 Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos										
4	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	134	Eventos predominante leves e relacionados à reação no local da injeção)	 Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
4	Estudo de braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	134	Nenhum evento foi reportado	 Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; EAs – Eventos adversos;
Explicações:
a. *downgrading* de um nível devido ao alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes.
b. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos em um dos estudos.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

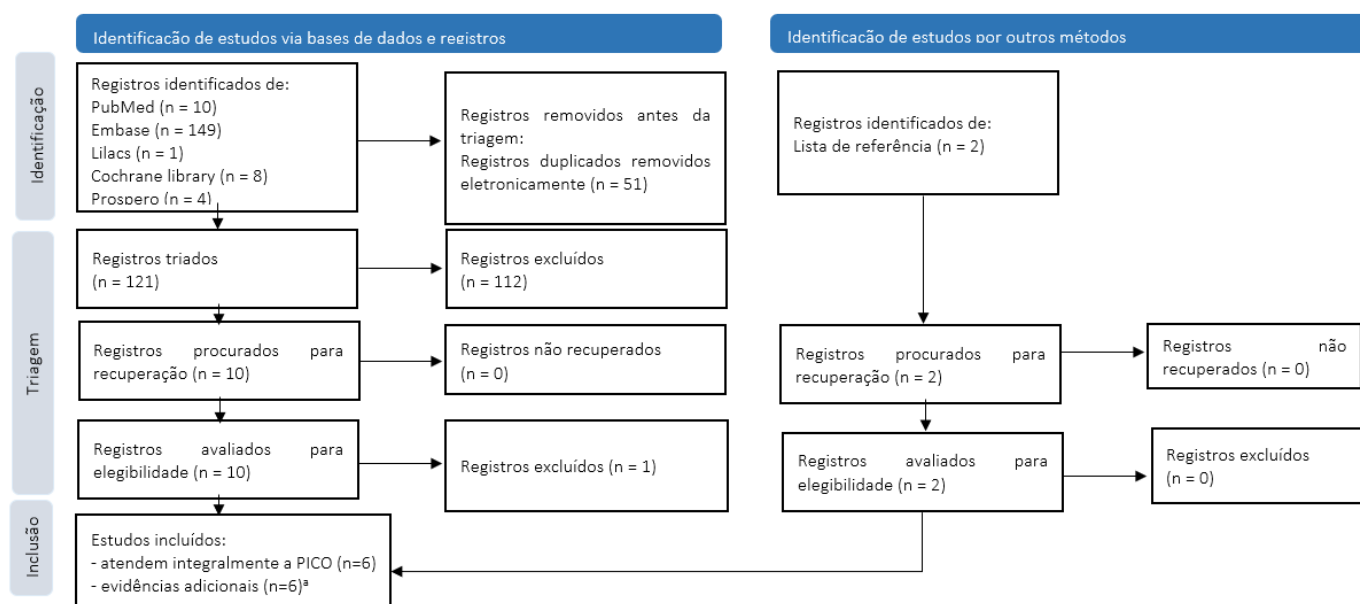


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Legenda: ^aEstudos incluídos apesar de não atenderem integralmente a PICO, por trazerem informações relevantes sobre a população de interesse.

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A8. Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos.

Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
Khan et al., 2024	<i>Efficacy and Safety of vosoritide in treatment of Patients with achondroplasia- A systematic review and meta analysis</i>	Revisão sistemática sem metanálise cujos estudos primários foram incluídos no relatório

APÊNDICE 4 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos é apresentada no Quadro A9. O ensaio clínico avaliado, fase 2 e 3, apresenta baixo risco de viés segundo o ROB-2. No ensaio de fase 2, para o processo de randomização, a sequência foi gerada por um fornecedor externo em blocos de quatro, estratificada por faixas etárias, e implementada por um sistema IVRS/IWRS; nem o patrocinador nem os centros tinham acesso à lista até o *database lock*. As características basais das crianças mostraram equilíbrio clínico aceitável entre os braços, corroborando a eficácia da ocultação. Além disso, participantes, cuidadores, investigadores e avaliadores permaneceram mascarados e havia um plano para evitar quebra de cegamento por dados laboratoriais. A adesão foi alta: média de apenas 4,8 doses perdidas no grupo vosoritida *versus* 7,5 no placebo em 52 semanas, sem desvios sistemáticos que pudessem enviesar a estimativa de efeito. A taxa de desistência foi de apenas uma criança em cada braço do estudo. O plano estatístico pré-especificado determinou imputação linear ou múltipla e incluiu análises de sensibilidade para esses raros casos, reduzindo a probabilidade de viés ligado a perdas. O desfecho primário é objetivo e as medições seguiram protocolo padronizado. Por fim, foi um estudo previamente registrado (EudraCT 2016-003826-18).

No ensaio de fase 3, a randomização foi aleatória e centralizada por sistema eletrônico (ALMAC), estratificada por sexo e Tanner; o grupo tratado e controle apresentam linha de base equilibrada; é um estudo duplo-cego (participantes, cuidadores e investigadores cegos ao grupo) com administração diária subcutânea supervisionada; com desfechos objetivos e padronizados e com apenas dois participantes que desistiram do tratamento. Além de que os avaliadores dos desfechos estavam cegos à alocação e foi um estudo registrado previamente (ClinicalTrials.gov NCT03197766) com desfechos primários e secundários pré-especificados. É importante mencionar que houve alteração durante o estudo, com desfechos inicialmente exploratórios promovidos a secundários por emenda ao protocolo com justificativa explícita no texto. Os resultados relatados no artigo coincidem com o protocolo e foram seguidos procedimentos de *gatekeeping* e controle do erro tipo I.

Quadro A9. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ROB-2 para ensaios clínicos randomizados e controlados.

Estudos	Domínio 1 Processo de Randomização	Domínio 2 Desvios das intervenções planejadas	Domínio 3 Dados de desfecho ausentes	Domínio 4 Mensuração do desfecho	Domínio 5 Seleção do resultado relatado	Risco de viés geral
Savarirayan et al. (2020)	Baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo
Savarirayan et al. (2024a)	Baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo

Os demais estudos são abertos (Quadro A10), exploratórios e a ausência de grupos controle concomitantes em seguimentos prolongados impede o controle adequado de fatores de confusão que variam ao longo do tempo. Para compensar essa limitação, recorre-se a comparadores externos, que são inerentemente sujeitos a diferenças não controláveis entre populações, períodos e métodos de mensuração, resultando em confusão residual importante. Em

conjunto, essas limitações estruturais do desenho impedem que as análises estatísticas isolem de forma confiável o efeito da intervenção, caracterizando alto risco de viés, especialmente no domínio analítico.

Quadro A10. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI).

Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Risco de viés
Savarirayan et al. (2019)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Savarirayan et al. (2021)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Savarirayan et al. (2024b)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Savarirayan et al. (2024c)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Cormier-Daire et al. (2025)	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Sawamura et al (2025)	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Reincke et al. (2025)	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Rua et al, (2025)	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto

Legenda: D1 - Critérios de Inclusão; D2 - Medida adequada da condição; D3 - Método adequado de identificação da condição; D4 - Inclusão consecutiva de participantes; D5 - Inclusão completa de participantes; D6 - Clareza da caracterização sociodemográfica; D7 - Clareza da caracterização clínica; D8 - Relato de desfechos e seguimento; D9 - Clareza sobre a região geográfica / população; D10 - Adequabilidade da análise estatística.

APÊNDICE 5 – Custos utilizados na análise econômica e AIO

Tabela A1- Dose por peso conforme recomendação da bula do medicamento vosoritida

Peso corporal (kg)	Dose (mg)	Voxzogo 0,4 mg		Voxzogo 0,56 mg		Voxzogo 1,2 mg	
		Diluyente (água para injetáveis): 0,5 mL		Diluyente (água para injetáveis): 0,7 mL		Diluyente (água para injetáveis): 0,6 mL	
		Concentração: 0,8 mg/mL		Concentração: 0,8 mg/mL		Concentração: 2 mg/mL	
		Volume de injeção diária					
		mL	Unidades	mL	Unidades	mL	Unidades
5	0,16 mg	0,20 mL	20 U				
6-7	0,20 mg	0,25 mL	25 U				
8-11	0,24 mg	0,30 mL	30 U				
12-16	0,28 mg			0,35 mL	35 U		
17-21	0,32 mg			0,40 mL	40 U		
22-32	0,40 mg			0,50 mL	50 U		
33-43	0,50 mg					0,25 mL	25 U
44-59	0,60 mg					0,30 mL	30 U
60-89	0,70 mg					0,35 mL	35 U
≥ 90	0,80 mg					0,40 mL	40 U

Fonte: bula do medicamento

Tabela A2- Estimativa do peso médio por faixa etária de interesse, cálculos da dose média da faixa etária e do custo do medicamento vosoritida por dose (dose diária e anual).

Idade	Faixa Peso (percentil 50) Menino/menina	Média peso (kg)	Custo diário (R\$)**	Custo anual (R\$)**
2-3	9-12,5/9-12	10,6	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
3-4	12,5-14/12-13,5	13	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
4-5	14-16/13,5-14,5	14,5	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
5-6	16-17/14,5-16	15,9	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
6-7	17-18,5/16-18	17,4	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
7-8	18,5-21/18-20	19,4	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
8-9	21-23/20-22	21,5	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
9-10	23-25/22-24	23,5	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
10-11	25-28,5/24-26,5	26	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
11-12	28,5-30/26,5-30	28,3	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15

12-13	30-35/30-33	32	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
13-14	35-38/33-36	35,5	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
14-15	38-42/36-40	39	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
15-16	42-44/40-42	42	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
16-17	44-48/42-44	44,5	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15
17-18	48-50/44-46	47	R\$ 2.484,71	R\$ 906.919,15

*Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. Am J Med Genet A. 2021 Feb;185(2):401-412. doi: 10.1002/ajmg.a.61974. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33220165; PMCID: PMC7839678. **Cálculos com base na posologia: 15mcg/kg peso.

**Considerando que o fabricante ofereceu um preço igual para todas as apresentações do vosoritida e que as seringas são de uso único, independente do peso todos utilizarão o equivalente a uma seringa por dia (apenas a apresentação utilizada vai variar conforme o peso), o que acontecerá é que o custo diário, mensal e anual do medicamento em questão será rigorosamente o mesmo.

Tabela A2- Procedimentos contabilizados no cálculo do custo médio dos “Cuidados de saúde sintomáticos e de suporte”

Procedimento	Número de vezes	Custo individual (R\$)	Total (R\$) dos 2-16 anos	Fonte
02.11.07.004-1 - AUDIOMETRIA TONAL LIMIAR (VIA AEREA / OSSEA)	anual	R\$21,00	R\$336,00	Acondroplasia: etiologia, apresentação clínica e tratamento (Diretriz SBP,2023) e SIGTAP
03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	catorze	R\$10,00	R\$ 140,00	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
03.01.01.019-6 - AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1- ANOMALIAS CONGÊNITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	uma	R\$800,00	R\$800,00	Acondroplasia: etiologia, apresentação clínica e tratamento (Diretriz SBP,2023) e SIGTAP
Procedimentos cirúrgicos/paciente= 2 (aproximado de 1,7). Distribuição aproximada: 53% otorrinolaringologia, 25% traumatologia-ortopedia, 6% neuro e 16% outras (Llerena J Jr et al, 2024)				
Procedimentos incluídos para cálculo do custo médio de um procedimento cirúrgico médio por indivíduo com acondroplasia e valor por procedimento				
04.04.01.001-6 – ADENOIDECTOMIA	12%	R\$ 1079,10	R\$ 129,49	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.04.01.002-4 – AMIGDALECTOMIA	13%	R\$ 1073,00	R\$ 139,49	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.04.01.003-2 - AMIGDALECTOMIA COM ADENOIDECTOMIA	15%	R\$1183,81	R\$ 177,57	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.04.01.025-3 - PARACENTESE DO TIMPANO	10%	R\$ 14,66	R\$ 1,47	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.04.01.023-7 - MICROCIRURGIA OTOLOGICA	10%	R\$ 376,75	R\$ 37,68	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.08.03.073-9 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DE DEFORMIDADE DA COLUNA VIA POSTERIOR OITO NIVEIS	10%	R\$2970,15	R\$ 297,02	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.08.06.003-4 - ALONGAMENTO E/OU TRANSPORTE ÓSSEO DE OSSOS LONGOS (EXCETO DA MÃO E DO PÉ)	10%	R\$809,74	R\$ 80,97	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP

04.08.03.036-4 - DESCOMPRESSÃO OSSEA NA JUNÇÃO CRANIO-CERVICAL VIA POSTERIOR	6%	R\$ 1265,63	R\$ 75,94	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.08.05.006-3 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO JOELHO	5%	R\$5622,68	R\$ 281,13	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.08.06.071-9 – VIDEOARTROSCOPIA	9%	R\$500,00	R\$ 45,00	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
	Valor médio	R\$ 1.265,76	R\$ 2.531,51	-----
		TOTAL	R\$ 3.807,51	-----

APÊNDICE 6 - Análises de Sensibilidade da Avaliação Econômica realizada

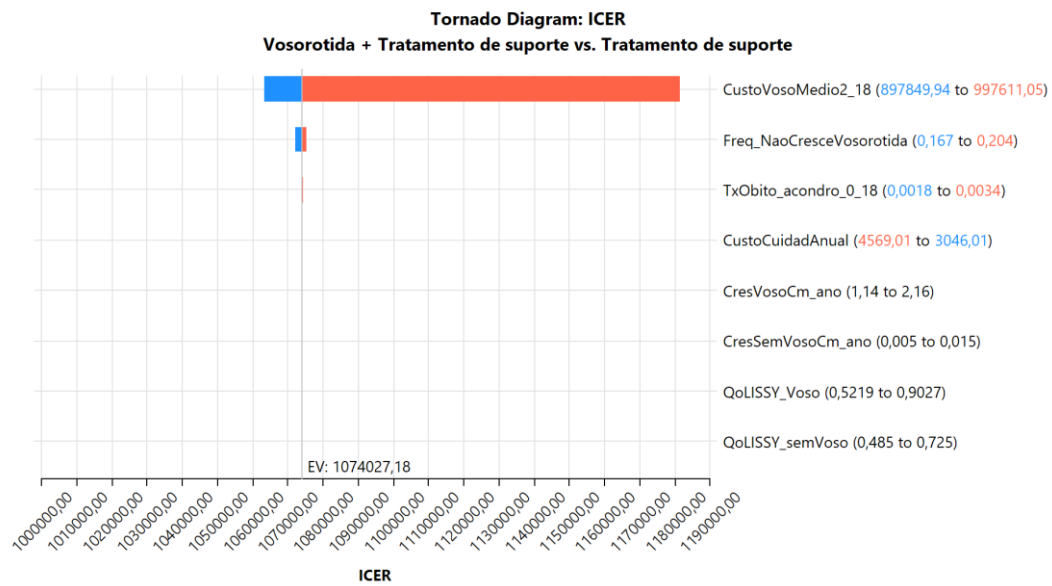


Figura A2. Análise de sensibilidade determinística, representada por Diagrama de Tornado.

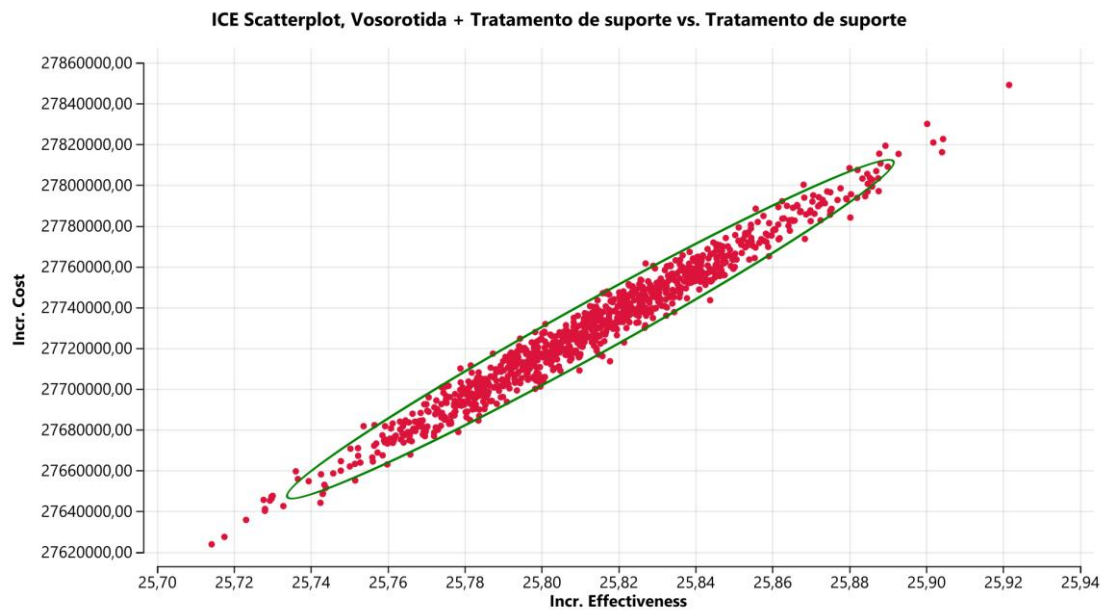


Figura A3. Análise de sensibilidade probabilística, representada por diagrama de dispersão (scatter-plot).

APÊNDICE 7- Cálculos da população passível de uso do medicamento vosoritida a partir do ano de sua implantação e da população atingida em cada um dos cenários projetados

Tabela A3. População passível de uso do medicamento vosoritida a partir do ano de sua implantação e população beneficiada em cada um dos cenários projetados.

Ano	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Nascidos Vivos	2.486.125	2.436.737	2.386.874	2.346.516	2.310.023	2.277.579	2.248.982	IBGE#
Nascidos com acondroplasia/ano	109	107	105	103	102	100	99	Barbosa-Buck, 2012*
Nascidos 2 anos antes do ano da introdução passam a ser tratados (se introdução 2026, nascidos com acondroplasia em 2024 e 2025 são a população a ser considerada, respectivamente no 1º e 2º ano da introdução e assim sucessivamente)								
2024	0	0	109	109	109	109	109	-
2024 e 2025	0	0	0	107	107	107	107	-
2024 a 2026	0	0	0	0	105	105	105	-
2024 a 2027	0	0	0	0	0	103	103	-
2024 a 2028	0	0	0	0	0	0	102	-
total	0	0	109	216	321	424	526	-
Cenário conservador	-	-	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	-
População passível de tratamento								
Inicia com 10%	-	-	109	98	78	55	33	-
	-	-	0	107	86	60	36	-
	-	-	0	0	105	73	44	-
	-	-	0	0	0	103	62	-
	-	-	0	0	0	0	102	-
População tratada cenário conservador (conforme faixa etária)								
Tratados	-	-	11	11	11	11	11	-
Tratados	-	-	-	20	20	20	20	-
Tratados	-	-	-	21	21	21	21	-
Tratados	-	-	-	-	23	23	23	-
Tratados	-	-	-	-	26	26	26	-
Tratados	-	-	-	-	32	32	32	-
Tratados	-	-	-	-	-	22	22	-
Tratados	-	-	-	-	-	24	24	-
Tratados	-	-	-	-	-	29	29	-
Tratados	-	-	-	-	-	41	41	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	17	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	18	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	22	-

Tratados	-	-	-	-	-	-	31	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	51	-
Tratados	-	-	11	52	133	249	388	-

Cenário moderado	-	-	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	-
População passível de tratamento								
Inicia com 20%	-	-	109	87	61	37	18	-
	-	-	-	107	75	45	22	-
	-	-	-	-	105	63	31	-
	-	-	-	-	-	103	51	-
	-	-	-	-	-	-	102	-

População tratada no cenário (conforme faixa etária)								
Tratados	-	-	22	22	22	22	22	-
Tratados	-	-	-	26	26	26	26	-
Tratados	-	-	-	32	32	32	32	-
Tratados	-	-	-	-	24	24	24	-
Tratados	-	-	-	-	30	30	30	-
Tratados	-	-	-	-	42	42	42	-
Tratados	-	-	-	-	-	19	19	-
Tratados	-	-	-	-	-	23	23	-
Tratados	-	-	-	-	-	32	32	-
Tratados	-	-	-	-	-	52	52	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	11	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	13	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	19	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	31	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	61	-
Total	-	-	22	80	176	302	437	-

#IBGE. Projeções da População. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html> *Para AIO, frequência estimada usada foi de 0,44/10.000 nascidos vivos, conforme Barbosa-Buck et al. (2012)³.

Códigos de cores utilizados

2-3ª

3-4ª

4-5ª

5-6ª

6-7ª

APÊNDICE 8 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*⁶³ Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)⁶⁴, PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)⁶⁵; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁶⁶ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)⁶⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 17 de setembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["vosoritide"]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Para a tecnologia vosoritida (VOXZOGO®), foram identificados 2 (dois) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela A4.

Tabela A4. Patentes vigentes para a tecnologia vosoritida (VOXZOGO®) depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR122019026832	Variantes de peptídeo natriurético tipo c (CNP), seu método de produção recombinante e seu uso, composição farmacêutica, composição para tratamento de uma condição ou distúrbio responsivo a cnp e célula hospedeira para produção in vitro de um peptídeo cnp	Biomarin Pharmaceutical INC. (US)	20/05/2030	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(b)
PI1012783	Variantes de peptídeo natriurético tipo c (CNP), seu método de produção recombinante e seu uso, composição farmacêutica e composição para tratamento de uma condição ou distúrbio responsivo a cnp	Biomarin Pharmaceutical INC. (US)	20/05/2030	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(b)

^(a) Diagnóstico, Análise e Ensaio - Aplicações analíticas e de diagnóstico. ^(b) Produto (Macromolécula): produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996⁶⁸. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem

produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶⁸.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁶⁹.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶⁸.

